

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

**Etablierung von Normwerten des Diffusionskoeffizienten (ADC) von  
Lendenwirbelkörpern bei Kindern am 1,5T-MRT sowie Entwicklung  
des ADC-Wertes im Rahmen des kindlichen Wachstums**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Alexander Franz Tschischka  
2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Alexander Franz Tschischka

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Christoph Schleich M.Sc.

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Gehrmann

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Alexander Tschischka, Christoph Schleich, Johannes Boos, Markus Eichner, Jörg Schaper, Joel Aissa, Gerald Antoch, Dirk Klee, 2018, Age-related diffusion coefficients of lumbar vertebrae in healthy children at 1.5 T., *Pediatric Radiology*

# I Zusammenfassung

Der Aufbau und die Aktivität des Knochenmarks der Lendenwirbelsäule unterliegen einem natürlichen Reifungsprozess. Die Diffusionsbildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT) bietet die Möglichkeit gezielt die Molekularbewegung von Wasserstoffmolekülen zu bestimmen. Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt auf der Untersuchung von altersabhängigen Veränderungen des Diffusionskoeffizienten (ADC) bei Kindern und der Etablierung von ADC-Normwerten. Die physiologische Konversion vom roten zum gelben Knochenmark lässt vermuten, dass die histologischen Veränderungen mit u.a. erhöhten Lipidkonzentrationen innerhalb des Knochenmarks zu einer reduzierten Diffusion der Wasserstoffmoleküle führen. Bei Kindern und Jugendlichen wurden diesbezüglich bisher nur wenige Studien publiziert. In der vorliegenden Arbeit wurden bei 49 Probanden (Alter: 0-20 Jahre) ohne hämatologische oder onkologische Grunderkrankung die ADC-Werte der Lendenwirbelsäule von drei Radiologen mit unterschiedlicher Berufserfahrung bestimmt.

Alle Untersuchungen erfolgten an 1,5T-MRT-Geräten mit vergleichbaren Scanparametern. Die diffusionsgewichteten Sequenzen wurden mit  $b$ -Werten von 50, 400 & 800 s/mm<sup>2</sup> durchgeführt. Pro Proband wurden durch Platzierung von je 3 Messfeldern in jeden der Lendenwirbelkörper (LWK-1 bis LWK-5) insgesamt 15 Messungen durchgeführt. Die Korrelationstestung zwischen dem Alter und den ADC-Werten erfolgte durch Spearmans-rho Test. Die Vergleiche zwischen den Altersgruppen erfolgten durch Mann-Whitney U Test.

Der alters- und höhenunabhängige ADC-Wert des gesamten Kollektivs betrug  $0.60 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . In der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren zeigten sich signifikant höhere ADC-Werte im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen ( $p \leq 0.0003$ ). Zudem ließen sich altersunabhängig, signifikant höhere ADC-Werte in LWK-1 ( $p < 0.005$ ), mit Ausnahme von LWK 5 ( $p = 0.01$ ) und in den oberen Wirbelkörperdritteln nachweisen ( $p \leq 0.003$ ).

Im Gegensatz zu den bisher publizierten Studien, welche einen linearen Abfall der ADC-Werte mit steigendem Alter in der parietalen Schädelkalotte, okzipitalen Schädelkalotte und LWK-1 sowie LWK-2 zeigten, lässt sich während des kindlichen Wachstums keine lineare Korrelation zwischen dem Alter und den ADC-Werten der Lendenwirbelsäule nachweisen.

Die alters- und lokalisationsabhängigen Unterschiede der ADC-Werte deuten auf eine unterschiedliche Knochenmarkszusammensetzung in unterschiedlichen Wachstumsphasen und in unterschiedlichen Lokalisationen hin. Neben der physiologischen fettigen Konversion des Knochenmarks könnten bei der Veränderung der ADC-Werte auch die Größenzunahme der Wirbelkörper sowie hormonelle und biomechanische Faktoren eine Rolle spielen.

## II Abstract

Composition und cellularity of lumbar bone marrow underlies a physiologic age-dependent process. Diffusion weighted Imaging (DWI) is a potential magnetic resonance imaging (MRI) tool to identify and characterize changes in molecular motions and to detect bone marrow pathologies.

The main purpose of this study was to investigate age-related changes of lumbar bone marrow by measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) values and to establish normal values of the lumbar bones in healthy children. The study collective contains 49 healthy children without any presence or history of oncologic or hematological diseases (range 0-20years). All MRI-examinations were performed at 1,5T with similar scan parameters each examination. The diffusion weighted sequences were performed with three *b*-values of 50, 400 & 800 s/mm<sup>2</sup>. For every children ADC-values were measured in three different localizations (up, mid, down) of each vertebral body of the lumbar spine (L-1, L-2, L-3, L-4 & L-5). Significant differences between age groups were analyzed by Mann-Whitney U test. Correlation analysis between ADC-values and age was tested by Spearman's rho. The mean ADC value of the whole study group was  $0.60 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

The age group between 12-14 years showed significant higher ADC-values compared to every other group ( $p \leq 0.0003$ ). Additionally ADC-values were significant higher in the 1st lumbar vertebral body ( $p < 0.005$ ), with exception of L5 ( $p = 0.01$ ) and in the upper third of every vertebral body ( $p \leq 0.003$ ).

In opposite to further studies that have shown a linear drop of ADC-values with growing age in the occipital bone, the parietal bone, the 1st and 2nd vertebral lumbar body, it was not possible to detect a significant linear decrease of ADC-values during child growth. The age-, height-, and localization-dependent differences between bone marrow ADC-values of the lumbar spine suggest a varying composition and cellularity in different age groups and in different localizations. Besides the physiologic bone marrow conversion, changes in ADC-values could be caused by the growth of vertebral bodies and through biochemical and hormonal factors.

# III Abkürzungsverzeichnis

<b>2D</b>	Zweidimensional
<b>3D</b>	Dreidimensional
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>BWK</b>	Brustwirbelkörper
<b>BWS</b>	Brustwirbelsäule
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>DWI</b>	Diffusion-weighted imaging
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>FOV</b>	Field of view
<b>GPR</b>	Gesellschaft für pädiatrische Radiologie
<b>HWK</b>	Halswirbelkörper
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ICC</b>	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
<b>LWS</b>	Lendenwirbelsäule
<b>mm</b>	Millimeter
<b>ms</b>	Millisekunde
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System
<b>PSC</b>	Pluripotente Stammzellen
<b>Px</b>	Pixel
<b>RIS</b>	Radiologieinformationssystem
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>s</b>	Sekunde
<b>T</b>	Tesla
<b>TR</b>	Time of repetition
<b>TE</b>	Time of echo

# IV Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Magnetresonanztomographie</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Magnetresonanztomographie – MR-Scaneinheit .....	2
1.1.2 Diffusion .....	3
1.1.3 Diffusionsbildgebung (DWI) .....	4
1.1.4 b-Wert .....	5
1.1.5 Diffusionskoeffizient (ADC) .....	6
<b>1.2 Wirbelsäule</b> .....	<b>7</b>
1.2.1 Anatomie der Wirbelsäule .....	7
1.2.2 Anatomie der Wirbel .....	7
1.2.3 Gefäßversorgung der Wirbelkörper .....	8
<b>1.3 Knochenmark</b> .....	<b>8</b>
1.3.1 Aufbau des Knochenmarks .....	9
1.3.2 Hämatopoese .....	10
1.3.3 Altersabhängige Entwicklung der Knochenmarkszellularität .....	11
1.3.4 Entwicklung des Knochenmarks in der lumbalen Wirbelsäule .....	12
1.3.5 Altersabhängige Entwicklung der ADC-Werte .....	13
<b>2 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
3.1 Ethikvotum .....	15
3.2 Studienkollektiv .....	15
3.2.1 Einteilung des Studienkollektivs .....	16
3.3 MRT-Untersuchungsprotokoll .....	17
3.4 Bildanalyse .....	18
3.5. Statistische Analyse .....	24
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
4.1 Lokalisations- und altersunabhängiger mittlerer ADC-Wert des gesamten Studienkollektivs .....	25



4.2 Mittlere ADC-Werte für jede Altersgruppe ohne Berücksichtigung der Höhe .....	25
4.2 Vergleich der mittleren ADC-Werte zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen ohne Berücksichtigung der Wirbelkörperhöhe und ohne Berücksichtigung der Positionierung der Messfelder (zentral, oben, unten).....	27
4.3 Mittlere ADC-Werte für jede Wirbelkörperhöhe ohne Berücksichtigung des Alters ...	28
4.4 Vergleich der mittleren ADC-Werte zwischen den Wirbelkörpern .....	29
4.5 Altersunabhängige mittlere ADC-Werte aller platzierten Messfelder .....	31
4.6 Mittlere ADC-Werte der unterschiedlichen ROI-Positionen innerhalb der Wirbelkörper (oben, zentral, unten) .....	32
4.7 Vergleich der mittleren ADC-Werte zwischen den unterschiedlichen ROI-Positionen innerhalb der Wirbelkörper (oben, zentral, unten).....	33
4.8 Subgruppenanalyse – Vergleich der mittleren ADC-Werte unter Berücksichtigung der Wirbelkörperhöhe und der Altersgruppen .....	33
4.8 Sub-Sub-Gruppenanalyse – Vergleich der mittleren ADC-Werte unter Berücksichtigung der ROI und der Altersgruppen.....	35
4.9 Korrelationsanalyse (Spearman's-rho) .....	36
4.10 Rangkorrelation - Intra- und Inter-Reader-Reliabilität.....	36
5 Diskussion .....	37
6 Schlussfolgerungen.....	42
7 Literatur- und Quellenverzeichnis .....	43

# 1 Einleitung

## 1.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (kurz MRT, Synonym Kernspintomographie) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, welches zur Darstellung der Körperorgane und Gewebe eingesetzt wird. Im Unterschied zu anderen bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT) entsteht bei der Akquisition von kernspintomographischen Sequenzen für die Patienten keine Strahlenbelastung (Bundesamt für Strahlenschutz, 2015).

Grundlage für die MRT-Bildgebung ist der Eigendrehimpuls von Atomkernen (Kernspin) (Stern, 1933). Der erste Nachweis der Kernspins gelang im Jahre 1933 dem deutsch-jüdischen Physiker und späteren Nobelpreisträger Otto Stern. Die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanz und die ersten erfolgreichen MRT-Experimente wurden unabhängig voneinander von Felix Bloch und Edward Mills Purcell entdeckt und durchgeführt (Purcell, 1945); (Bloch, 1946). Beide erhielten für ihre Entdeckungen im Jahre 1952 den Nobelpreis für Physik. Die ersten 2D- und 3D-Bilddatensätze wurden der Öffentlichkeit im Jahre 1973 in *Nature* von dem US-Amerikaner Paul Christian Lauterbur präsentiert (Lauterbur, 1973). Das erste MRT-Bild des menschlichen Körpers wurde 1977 veröffentlicht (Damadian, 1977). Seit jeher hat die MRT-Bildgebung stetig an Bedeutung zugenommen und sich bei verschiedensten Fragestellungen zu einem Goldstandard in der Diagnostik entwickelt. Etabliert hat sich der Einsatz der MRT insbesondere bei der Frage nach zerebralen Ischämien, welche mittels MRT bereits innerhalb weniger Minuten nach Unterbrechung der Blutzufuhr detektiert werden können (Minematsu, 1992), (Beauchamp, 1998), (Huisman, 2003). Des Weiteren wird das MRT bei multiplen onkologischen Fragestellungen in der Diagnostik eingesetzt. In der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom hat sich die MRT in der Detektion höhergradiger Rektumtumore gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (CT) durchgesetzt und gilt als obligate Untersuchungsmethode zur Stadieneinteilung und Therapieplanung (Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie kolorektales Karzinom, 2014). In der Kinderradiologie ist die MRT das führende Schnittbildverfahren, wenn durch die Sonografie Fragestellungen nur

unzureichend oder gar nicht beantwortet werden können. In der aktuellen S1-Leitlinie der Gesellschaft für pädiatrische Radiologie (GPR) zum Thema (nicht traumatischer) Rückenschmerz ist die MRT das schnittbildgebende Verfahren der ersten Wahl bei unterschiedlichsten Fragestellungen von Tumoren, über Entzündungen bis hin zur Spondylolyse und vertebrealen Fehlbildungen. Die Zellularität des Knochenmarks ist ebenfalls in den Fokus mehrerer Studien gerückt und lässt sich mittels MRT sehr gut beurteilen, so zeigte sich in einer Studie aus dem Jahr 2016 eine signifikante Korrelation zwischen Knochenmarksbiopsien und der aus MRT-Datensätzen berechneten Zellularität (Matcuk, 2016).

### 1.1.1 Magnetresonanztomographie – MR-Scaneinheit

Zur Erzeugung von MRT-Bildern werden verschiedene Komponenten benötigt (Weishaupt et al., 2009), (Schwarz Müller-Erber und Silberstein, 2010):

- Ein Magnetresonanztomograph zur Erzeugung eines stationären Hauptmagnetfeldes mittels supraleitendem Magneten. In der klinischen Routine sind hier führend Geräte mit Magnetfeldstärken zwischen 1,5-3T im Einsatz.
- Hochfrequenzsender.
- Hochfrequenzempfänger zum Empfang des MR-Signals.
- Sende- und Empfangsspulen mit Anschluss an den Hochfrequenzsender/Hochfrequenzempfänger. Hier kommen entweder Körperspulen (*Body Coils* – integriert im MR-Tomographen, zum Senden und Empfangen) oder Oberflächenspulen (*Surface Coils* – werden dem Patienten direkt aufgelegt, nur zum Empfangen, höhere Bildqualität) zum Einsatz.
- Gradientenspulen in allen drei Raumrichtungen (X-, Y- und Z-Richtung) zur Ortskodierung.
- Mehrere Computereinheiten zur Steuerung des MRT-Scanners, zur

Koordination der Interaktion zwischen dem Scanner und den eingesetzten Spulen und zur Rekonstruktion der Datensätze.

- Sonderkomponenten wie EKG- oder Atemelektroden zur Artefaktreduktion im Rahmen von Untersuchungsprotokollen des Torsos, Kühleinheiten, Systeme zur Bildarchivierung, z.B. PACS (*Picture Archiving and Communication System*).

### 1.1.2 Diffusion

Die Diffusionsbildgebung in der MRT basiert auf der Messung der Bewegungen von Molekülen im Gewebe (Diffusion) (Le Bihan, 1986 & 1991). Molekulare Bewegungen wurden erstmals im Jahre 1827 von dem schottischen Arzt und Botaniker Robert Brown nachgewiesen, nachdem auch die Brownsche Molekularbewegung (thermische Zufallsbewegung) benannt wurde (Brown, 1828). Brown entdeckte zu dieser Zeit in seinen Experimenten unter seinem Mikroskop unregelmäßige Bewegungen von Pollenkörnern. Die Grundgesetze der Diffusion wurden 1855 von dem deutschen Physiologen Dr. Adolf Fick veröffentlicht (Fick, 1855):

- 1. Fick'sches Gesetz:

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

- 2. Fick'sches Gesetz

(Diffusionsgleichung)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial c}{\partial x} \right)$$

$J$  Teilchenstromdichte ( $\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$\partial c / \partial x$  Konzentrationsgradient gegen die Diffusionsrichtung ( $\text{mol} \cdot \text{m}^{-4}$ )

$D$  Diffusionskoeffizient ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )

Albert Einstein und Marian Smoluchowski gelang es zum Beginn des 20. Jahrhunderts unabhängig voneinander die Fick'schen Gesetze mit den Gesetzen der Thermodynamik in Einklang zu bringen und die Diffusion mit mathematischen Formeln verständlich zu machen (Einstein, 1905); (Smoluchowski, 1906).

Die Bewegung von Wassermolekülen im menschlichen Körper geschieht nicht komplett frei und zufällig, sondern ist abhängig von der jeweiligen Gewebszusammensetzung, der Zellularität, dem Vorhandensein und der Integrität von Zellmembranen und ebenso abhängig von Zellorganellen. Die Bewegung von Wasserstoffatomen findet dabei in intrazellulären, extrazellulären und intravaskulären Kompartimenten statt. Eine eingeschränkte bzw. reduzierte Diffusion lässt sich beispielsweise in Tumoren, Abszessen oder bei einem zytotoxischen Ödem nachweisen. Gewebe mit niedrigerer Zellularität oder defekte Zellmembranen erlauben hingegen eine verbesserte Bewegung von Wassermolekülen.

### 1.1.3 Diffusionsbildgebung (DWI)

Die heutige Diffusionsbildgebung beruht auf den Erkenntnissen aus Experimenten des US-amerikanischen Chemikers Edward O. Stejskal und seines Doktoranden John Tanner im Jahre 1965. Zusammen entwickelten Sie gepulste magnetische Feldgradienten, welche sich zur Bestimmung von Diffusionskoeffizienten unter Einsatz von T2-gewichteten, Spinecho-Pulssequenzen eigneten (Stejskal und Tanner, 1965). Bei der von Stejskal und Tanner entwickelten Sequenz wird nach einem initialen, anregenden 90°-Radiofrequenz-Impuls und der Signaldetektion ein Gradientenimpuls-Paar zur Dephasierung und Rephasierung der atomaren Spins eingesetzt. Zwischen diesen beiden Gradientenimpulsen wird zusätzlich ein 180°-Radiofrequenz-Refokussierungsimpuls verwendet (Weishaupt, 2009).

Wassermoleküle mit einer eingeschränkten Diffusion (hohe Zellularität, Abszesse, Tumore) sind relativ statisch und legen keine großen Distanzen zurück, sodass nach der Rephasierung der Spins kein Signalabfall zu verzeichnen ist. In Geweben mit uneingeschränkter bzw. erleichterter Diffusion der Wassermoleküle kommt es zwischen der Dephasierung und Rephasierung hingegen zu einem Abfall der Signalstärke, da

aufgrund der Molekularbewegung weniger als die ursprünglichen Spins mit gleicher Spinphase zur Signalgewinnung zur Verfügung stehen (Qayyum, 2009).

#### 1.1.4 b-Wert

Der  $b$ -Wert gibt die Stärke der Diffusionswichtung einer Sequenz an. Er ist abhängig von der Gradientenstärke, der Gradientendauer und der Länge des Intervalls zwischen den Gradientenimpulsen.  $B$ -Werte werden in  $\text{s/mm}^2$  angegeben. Typische  $b$ -Werte liegen dabei zwischen 0 bis  $1000 \text{ s/mm}^2$ .

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

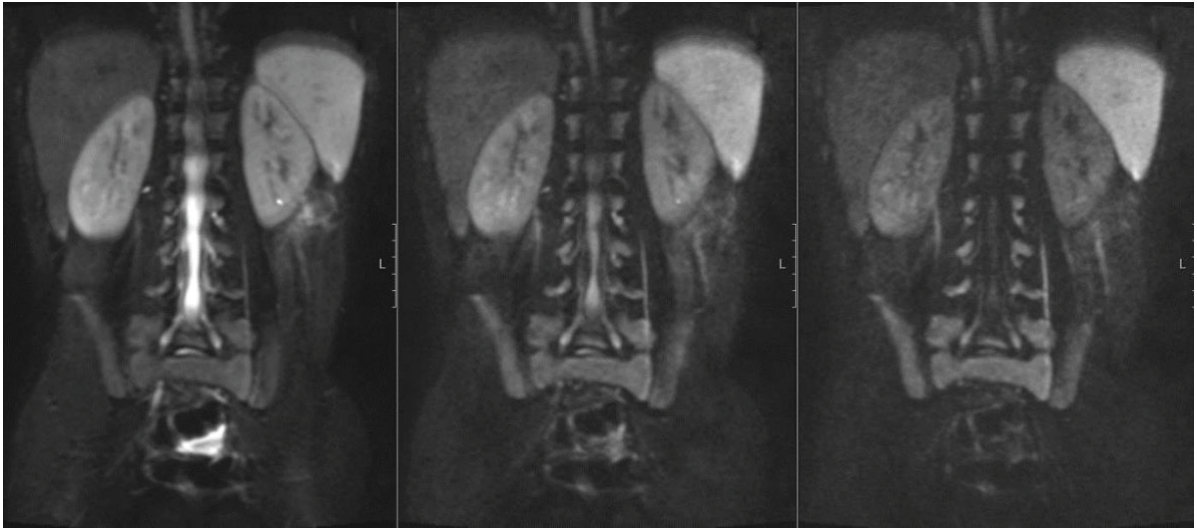
$\gamma$ : gyromagnetisches Verhältnis (für Protonen:  $42,58 \text{ MHz/T}$ )

$G$ : Gradientenstärke

$\delta$ : Gradientendauer

$\Delta$ : Länge des Intervalls zwischen den Gradientenimpulsen

Ein  $b$ -Wert von  $0 \text{ s/mm}^2$  bedeutet dabei, dass kein Gradientenimpulspaar eingesetzt wird. Wassermoleküle mit ungehinderter Diffusion besitzen hier eine hohe Signalstärke, basierend auf der T2-Wichtung. Wird der  $b$ -Wert höher gewählt (z.B.  $1000 \text{ s/mm}^2$ ) werden nur noch Voxel mit eingeschränkter Diffusion der Wassermoleküle (Tumore, geschädigte Hirnareale mit Zusammenbruch der Zellmembranen) ein hohes Signal emittieren (Qayyum, 2009), (Abb. 1).



*Abb. 1: Signalstärken bei unterschiedlichen  $b$ -Werten (50, 400, 800 s/mm<sup>2</sup>).*

### 1.1.5 Diffusionskoeffizient (ADC)

Der Diffusionskoeffizient (ADC) ist ein Parameter für die Stärke der molekularen Beweglichkeit innerhalb von bestimmten Gewebearten. Der ADC spiegelt dabei einen Mix aus intrazellulären, extrazellulären und intravaskulären atomaren Spins innerhalb eines Volumenelements (Voxel) wieder und ist somit ein gemittelter Wert.

Der ADC kann über die Formel  $S(i) = S(o) \times \exp(-b_i \times \text{ADC})$  berechnet werden, wobei  $S(i)$  die gemessene Signalstärke bei einem zuvor festgelegten  $b$ -Wert ( $b_i$ ) entspricht (z.B. 500 s/mm<sup>2</sup>) und  $S(o)$  die Signalstärke bei einem  $b$ -Wert ohne Diffusionswichtung darstellt ( $b$ -Wert = 0s/mm<sup>2</sup>), (Thoeny, 2005). Zur Ermittlung des ADC-Wertes müssen somit mindestens zwei unterschiedliche  $b$ -Werte gemessen werden. Der Einsatz von mehreren  $b$ -Werten erhöht die Genauigkeit der errechneten ADC-Werte. Die Messung der Signalstärken bei mehreren  $b$ -Werten verlängert die Scandauer. Graphisch kann der ADC-Wert als Gradient aus den, bei unterschiedlichen  $b$ -Werten gemessenen, Signalstärken errechnet werden.

Aus einem Bild ohne Diffusionswichtung ( $b$ -Wert =  $0\text{s/mm}^2$ ) bzw. Bildern mit unterschiedlicher Stärke der Diffusionswichtung können die ADC-Karten berechnet werden.

## 1.2 Wirbelsäule

### 1.2.1 Anatomie der Wirbelsäule

Die Wirbelsäule (lat. Columna vertebralis) setzt sich aus 33 – 34 Wirbelkörpern zusammen und unterteilt sich in einen zervikalen, thorakalen, lumbalen und sakrokokzygealen Abschnitt. Bei normalen anatomischen Verhältnissen finden sich in der Halswirbelsäule (HWS) 7 Wirbelkörper, in der Brustwirbelsäule (BWS) 12 Wirbelkörper und in der Lendenwirbelsäule (LWS) 5 Lendenwirbelkörper. Zwischen den einzelnen Wirbelkörpern sind die Bandscheiben lokalisiert. Zur Stabilisierung der Wirbelsäule dient ein komplexer Bandapparat.

### 1.2.2 Anatomie der Wirbel

Abgesehen von dem obersten Halswirbel (Atlas) verfügen alle Wirbel über eine ähnliche Konstruktionsform. Zu jedem der Wirbel gehören dabei ein Wirbelkörper (Corpus vertebrae), der Wirbelbogen (Arcus vertebrae), ein Dornfortsatz (Processus spinosus), Querfortsätze (Processus transversi), obere Gelenkfortsätze (Processus articulares superiores) und untere Gelenkfortsätze (Processus articulares inferiores), (Schiebler, 2007).



### 1.2.3 Gefäßversorgung der Wirbelkörper

Die arterielle Versorgung der Wirbelkörper geschieht über zwei Zuflüsse: zum einen über direkte Äste aus den Segmentarterien, welche aus der Aorta hervorgehen, zum anderen aus Ästen der A. spinalis anterior (Louis, 1985). Detaillierte Angaben zur venösen Drainage der Wirbelkörper wurden erstmals zu Beginn des 19. Jahrhunderts von dem französischen Anatomen Gilbert Breschet beschrieben (Breschet, 1819, 1828-1832). Zur Drainage der Wirbelkörper dient eine große, horizontal verlaufende, basivertebrale/intravertebrale Vene (Plexus basivetebralis), welche die Wirbelkörper mittig aus der Hinterkante verlässt. Innerhalb der Wirbelkörper weist die basivertebrale Vene eine Bifurkation auf. Die intravertebralen Venen kommunizieren mit perisossären Venenplexus, die zum einen innerhalb, zum anderen außerhalb des Spinalkanals liegen (Plexus venosus vertebralis internus und Plexus venosus vertebralis externus), (Davies, 2009); (Agur 2009).

## 1.3 Knochenmark

Nach der megaloblastischen und hepatolienalen Phase übernimmt das Knochenmark bis zum Lebensende die Blutbildung (Hämatopoese), (Junqueira, 2013). Makroskopisch können das rote Knochenmark und das gelbe Knochenmark voneinander differenziert werden. Während das rote Knochenmark für die Hämatopoese verantwortlich ist und hier die Vorläuferstadien der reifen Blutzellen lokalisiert sind, weist das gelbe Knochenmark eine hohe Dichte an Fettzellen auf und ist nicht mehr aktiv an der Blutbildung beteiligt. Das Knochenmark macht ca. 4-5% des menschlichen Körpergewichts aus (Takaku, 2010); (Mixer, 1999).

### 1.3.1 Aufbau des Knochenmarks

Innerhalb des Knochenmarks liegen, eingebettet in einem lockeren Verbund aus fibroblastischen Retikulumzellen, die Vorläuferzellen der reifen Blutkörperchen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) und Fettzellen. Zusätzlich findet sich im Knochenmark ein großes vaskuläres, kapilläres Netzwerk mit Lücken zwischen den Endothelzellen (Sinusoide). Die zelluläre Zusammensetzung und der Anteil der einzelnen Zellpopulationen ist altersabhängig (Thiele, 2005). Aus Biopsien aus dem Beckenkamm ist bekannt, dass sich der Anteil des roten Knochenmarks zwischen 20 bis 30 Jahren von 60-70% auf bis zu 30-40% bei über 70-Jährigen reduziert (Hartsock, 1965).

Die Unterscheidung zwischen dem hämatopoetisch-aktivem roten Knochenmark und dem hämatopoetisch-inaktivem gelben Knochenmark wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts, unabhängig voneinander, von dem deutschen Pathologen Ernst Neumann und dem Italiener Giulio Bizzozero getroffen (Neumann, 1868); (Bizzozero, 1868). Des Weiteren war es ebenfalls E. Neumann, welcher im Jahre 1882 als Erster eine Konversion vom roten zum gelben Knochenmark beschrieb, welche am Skelett von peripher nach zentral abläuft und an den langen Röhrenknochen an den Epiphysen beginnt und sich über die Diaphysen auf die Metaphysen ausdehnt (Neumann, 1882). Eine Rekonversion des Knochenmarks, das bedeutet eine Umwandlung vom gelben zum roten Knochenmark ist im Laufe des Lebens möglich und kann zum Beispiel durch Übergewicht und chronischem Nikotinabusus, durch hämatologische Erkrankungen (z.B. hämolytische Anämien) oder Tumorerkrankungen hervorgerufen werden sowie im Rahmen einer Chemotherapie auftreten (Ollivier, 2006).

### 1.3.2 Hämatopoese

Der Hauptsitz der Hämatopoese liegt nach einer megaloblastischen und hepatolienalen Phase bis zum Lebensende im roten Knochenmark. Der Beginn der Blutbildung innerhalb des Knochenmarks setzt zwischen dem 2. und 3. Monat der Embryonalphase ein und startet in beiden Schlüsselbeinen. Ab dem 5. Embryonalmonat setzt in dem gesamten Knochenmark die Hämatopoese ein (Junqueira, 2013). Innerhalb des Knochenmarks liegen, eingebettet in einem lockeren Verbund aus fibroblastischen Retikulumzellen, die Vorläuferzellen der reifen Blutkörperchen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten).

Alle Blutkörperchen haben ihren Ursprung von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen (PSC) innerhalb des roten Knochenmarks (Takahashi, 2006). Ausgehend von diesen pluripotenten Stammzellen entwickeln sich die Blutkörperchen über myeloide und lymphatische Stammzellen in die noch nicht vollständig differenzierten Vorläuferzellen (Progenitorzellen) der reifen Blutzellen. Diese noch nicht funktionsfähigen Vorläuferzellen werden Blasten genannt. Die Hämatopoese unterliegt komplexen molekularen Regulationsmechanismen und wird von Zell-Matrix-Interaktionen, Zell-Zell-Interaktionen und Zytokinen gesteuert, welche im Zusammenspiel an der Entwicklung und Ausreifung der Stamm- und Progenitorzellen beteiligt sind (Hallek, 2007). Das Verhältnis zwischen den Vorläuferzellen der roten und weißen Blutkörperchen (Verhältnis zwischen Leukozytopoese und Erythrozytopoese) liegt zwischen 1,5:1 bis 3:1 (Tzankov, 2012).

### 1.3.3 Altersabhängige Entwicklung der Knochenmarkszellularität

Unter der Knochenmarkszellularität versteht man den relativen Anteil des hämatopoetisch-aktiven roten Knochenmarks in Bezug auf das gesamte Knochenmark. Unter dem Mikroskop wird dabei ein Flächenprozentwert angegeben.

Bei Neugeborenen und Kindern ist das gesamte Knochenmark reich an rotem Knochenmark und weist nur eine geringe Zahl von Fettzellen auf. Der Ablauf der Konversion des Knochenmarks (von peripher nach zentral) bedingt, dass die Zellularität des Knochenmarks bei ein und demselben Patienten in unterschiedlichen Knochen variiert. Aus Biopsien aus dem Beckenkamm ist bekannt, dass sich der Anteil des roten Knochenmarks zwischen 20 bis 30 Jahren von 60-70% auf bis zu 30-40% bei über 70-Jährigen reduziert (Hartsock, 1965).

In der von Hartsock im Jahre 1965 veröffentlichten Studie wurde das Knochenmark von insgesamt 177 Patienten nach Biopsien aus den hinteren Beckenkämmen unter dem Mikroskop analysiert. Von den 177 Patienten waren 10 Patienten unter zehn Jahre alt und 17 Patienten zwischen zehn bis neunzehn Jahre alt.

Eine häufig genannte Formel zur Abschätzung für die prozentuale Zellularität des Knochenmarks lautet wie folgt:

$$100 - \text{Alter (Jahre)} = \text{Zellularität des Knochenmarks (in \%)}; \text{ (Hartsock, 1965).}$$

Das diese Formel mit Vorsicht verwendet werden sollte und insbesondere bei Kindern nicht immer zutrifft zeigt sich, wenn man eine Studie zur Untersuchung der Zellularität des pädiatrischen Knochenmarks aus dem Jahre 1998 zu Rate zieht. Nach der histologischen Aufarbeitung von insgesamt 448 Knochenmarksbiopsien aus dem Beckenkamm zeigte sich hier eine mittlere Zellularität des Knochenmarks von 65,4% (Friebert, 1998). Die Zellularität war dabei am höchsten bei Patienten unter 2 Jahren (79,8%) und zeigte eine Abnahme zwischen 2-4 Jahren (68,6%) und 5-9 Jahren (59,1%). Jenseits des 10. Lebensjahres zeigte sich eine stabile Zellularität des Knochenmarks in den Altersgruppen zwischen 10-14 Jahren (60,1%) und 15-18 Jahren (61,1%). Zwischen Mädchen und Jungen ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Markzellularität nachweisen.

### 1.3.4 Entwicklung des Knochenmarks in der lumbalen Wirbelsäule

Die Wirbelsäule ist einer der Hauptsitze des roten Knochenmarks im menschlichen Körper (Alyas, 2007). Innerhalb der Wirbelkörper ließen sich mittels der MRT-Bildgebung in unterschiedlichen Altersgruppen Signalveränderungen nachweisen, welche auf eine fettige Konversion des Knochenmarks hinweisen und mit einer verminderten Zellularität innerhalb der Wirbelkörper einhergehen.

Die Signalveränderungen innerhalb der Wirbelkörper weisen dabei unterschiedliche Muster auf. 1990 wurden von Ricci die unterschiedlichen Signalmuster, welche durch die fettige Konversion hervorgerufen werden, in insgesamt 4 Gruppen unterteilt (Ricci, 1990). Bei Muster 1 weist der Großteil des Wirbelkörpers dabei überwiegend rotes Knochenmark mit einer homogenen Verteilung auf. Nur unmittelbar um die zentralen venösen Gefäße innerhalb der Wirbelkörper (Plexus basivertebralis) lassen sich geringe, linear konfigurierte Ansammlungen von gelbem Knochenmark nachweisen. Muster 1 ist das klassische und dominierende Muster bei Kindern und jungen Erwachsenen.

Bei Muster 2 finden sich bandförmige Ansammlungen von Fettmark unmittelbar angrenzend an die Grundplatten und Deckplatten der Wirbelkörper. Die grenzplattennahen Knochenmarksveränderungen sind Ausdruck von degenerativen Veränderungen der Bandscheiben und Wirbelkörper (Osteochondrose). Zur Beurteilung der Osteochondrose hat sich in der MRT-Bildgebung die Modic-Klassifikation etabliert, welche anhand der Signalveränderungen der grenzplattennahen Knochenbezirke, durch den Einsatz von T1- und T2-Sequenzen, Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Knochenmarks gibt (Modic, 1988). Osteochondrotische Veränderungen Modic Grad II entsprechen dabei dem Muster 2 nach Ricci.

Bei Muster 3A und 3B finden sich nach Ricci diffuse Inseln von Fettmark innerhalb der Wirbelkörper. Die Unterscheidung zwischen Muster 3A und Muster 3B ist abhängig von der Größe der Fettinseln.

### 1.3.5 Altersabhängige Entwicklung der ADC-Werte

Die Entwicklung der ADC-Werte ist zum einen abhängig vom Alter, zum anderen von der Lokalisation und der dort vorliegenden Zellularität des Knochenmarks. Dies wurde bereits in mehreren Studien gezeigt. Im Jahr 2001 publizierte Nonomura eine Arbeit in welcher die ADC-Werte in den posterioren Abschnitten der Darmbeine bestimmt wurden. In der Studie wurden insgesamt 42 Patienten untersucht, wobei sowohl Erwachsene als auch Kinder mit hypozellulärem, normozellulärem und hyperzellulärem Knochenmark in das Studienkollektiv eingeschlossen wurden (Nonomura, 2001). Als Goldstandard wurde zur Messung der Zellularität die histologische Aufarbeitung nach durchgeführter Knochenmarksbiopsie durchgeführt.

In den Ergebnissen der Studie zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den ADC-Werten und der Zellularität des Knochenmarks.

2011 veröffentlichte Li eine Studie zur altersabhängigen Entwicklung der ADC-Werte in den Markräumen der Schädelkalotte (Li, 2011).

In der Studie zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den ADC-Werten und dem Alter in der parietalen und okzipitalen Schädelkalotte. In den Markräumen der frontalen und temporalen Schädelkalotte zeigten sich hingegen keine signifikanten ADC-Unterschiede mit steigendem Alter.

Ebenfalls von besonderer Bedeutung ist eine im Jahre 2012 von Herrmann im European Journal of Radiology publizierte Studie mit insgesamt 75 gesunden Probanden und 13 Patienten (Herrmann, 2012). In der Studie zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den gemessenen ADC-Werten und dem Alter. In der Altersgruppe zwischen 0-29 Jahren zeigten sich mittlere ADC-Werte von  $0.54 \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . In der Altersgruppe zwischen 30-88 Jahren betragen die mittleren ADC-Werte hingegen  $0.47 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . In der Subgruppe zwischen 0-19 Jahren (mittleres Alter: 5,6 Jahre) befanden sich insgesamt 14 Individuen. Hier zeigte sich ein mittlerer ADC-Wert von  $0.53 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Die Messungen in dieser Studie wurden auf axialen ADC-Karten in LWK1 und LWK 2 durchgeführt. Der Abfall der ADC-Werte mit steigendem Alter wird zum einen auf die fettige Konversion des Knochenmarks zurückgeführt, da lipidgebundene Wassermoleküle eine geringere Diffusivität als ungebundene Wassermoleküle aufweisen.

In einer weiteren Studie aus 2012 wurden die ADC-Werte bei 40 Kindern zwischen 2-6 Jahren bestimmt und die Werte zwischen Patienten mit Morbus Gaucher und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (Razek, 2012). In dieser Studie ließen sich in der gesunden Kontrollgruppe mittlere ADC-Werte von  $0.54 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  nachweisen. Die Patienten mit Morbus Gaucher wiesen mit  $0.39 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  signifikant niedrigere ADC-Werte auf ( $p=0.001$ ).

## 2 Ziele der Arbeit

Als Goldstandard zur Beurteilung des Knochenmarks und dessen Zellularität ist die histologische Aufarbeitung nach durchgeführter Knochenmarksbiopsie seit langem etabliert. Die MRT-Bildgebung stellt über die diffusionsgewichteten Sequenzen und die hieraus errechneten ADC-Werte eine nicht-invasive Möglichkeit dar, Hinweise über die Knochenmarkszusammensetzung zu erhalten. Vergangene Studien haben bereits gezeigt, dass die ADC-Werte mit der Zellularität des Knochenmarks korrelieren.

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt auf der Etablierung von ADC-Normwerten für die Lendenwirbelkörper gesunder Kinder. Zusätzlich soll die Frage beantwortet werden, ob die Diffusionskoeffizienten (ADC) im Laufe der kindlichen Entwicklung signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Altersgruppen aufweisen. Neben der Bestimmung eines mittleren ADC-Wertes für das gesamte Studienkollektiv sollen daher Mittelwerte für unterschiedliche Altersgruppen berechnet werden. Nach der Berechnung der Mittelwerte erfolgt dann der Vergleich zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Es soll zudem überprüft werden, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Wirbelkörpern der Lendenwirbelsäule gibt und ob signifikante Unterschiede zwischen unterschiedlichen Positionen innerhalb der einzelnen Wirbelkörper vorliegen.

Um die Zuverlässigkeit der Messungen zu überprüfen soll zudem der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) bestimmt werden.

# 3 Material und Methoden

In dem vorliegenden Kapitel folgt nach den Angaben zum vorliegenden Ethikvotum die Vorstellung des Studienkollektivs. Im Anschluss werden die eingesetzten MRT-Scanner vorgestellt und auf das Untersuchungsprotokoll zur Bildakquise eingegangen. In der Folge wird das Vorgehen bei der Bildanalyse dargestellt. Zum Abschluss erfolgen Angaben zu der angewandten Statistik.

## 3.1 Ethikvotum

Für die durchgeführte Studie im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift wurde im Rahmen der rechtlichen und ethischen Beratung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf das Ethikvotum mit der Studien-Nr. 5611 vom 20.07.2016 genehmigt. Ausschlusskriterium der vorgelegten retrospektiven Studie war das vollendete 20. Lebensjahr.

## 3.2 Studienkollektiv

Das untersuchte Studienkollektiv umfasst 49 Probanden. Von diesen 49 Probanden sind 21 weiblich und 28 männlich. Die Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt 0 bis 20 Jahre alt. Das mittlere Patientenalter liegt bei  $10,24 \pm 4,76$  Jahren. Es wurden nur Probanden untersucht, welche keine pathologischen Auffälligkeiten in den konventionellen MR-Sequenzen (T1- und T2-Sequenzen) aufwiesen.

Die Patientendaten für die Studie wurden dem PACS-, RIS- und Medico-System entnommen und pseudoanonymisiert ausgewertet. Alle Patienten bzw. deren gesetzliche Vertreter haben für die Durchführung der klinisch indizierten MRT-Untersuchung eine Einwilligung (MRT-Aufklärung) unterschrieben. Bei allen Probanden wurde vor Einschluss in die Studie eine hämatologische oder onkologische Grunderkrankung ausgeschlossen. Zusätzlich wurden, soweit im hiesigen



Krankenhausinformationssystem (Medico) vorhanden, Laborwerte zum Untersuchungszeitpunkt kontrolliert. Probanden mit hochpathologischen Auffälligkeiten im kleinen Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die klinisch-indizierten Untersuchungen wurden zwischen den Jahren 2008 bis 2013 durchgeführt. Alle Patienten oder deren gesetzliche Vertreter haben für die Durchführung der klinisch indizierten MRT-Untersuchung eine Einwilligung unterschrieben.

### 3.2.1 Einteilung des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv wurde zur Vergleichbarkeit der ADC-Werte in verschiedene Altersgruppen aufgeteilt (Abb. 2). Die Aufteilung in die Gruppen orientierte sich dabei an vorausgegangene Studien (Li, 2011); (Friebert, 1998); (Richardson, 1994); (Moore, 1990). Im Vergleich zu den genannten Studien wurde teilweise von den dortigen Einteilungen abgewichen. Die Unterteilung der Altersgruppen zwischen 0-2 Jahren und 3-6 Jahren ist dadurch begründet, dass spätestens mit der Beendigung des zweiten Lebensjahres, die normale Kindesentwicklung vorausgesetzt, der aufrechte und eigenständige Gang durch die Kinder erlernt wird (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006). Durch den aufrechten Gang kommt es zu einer verstärkten axialen Belastung der Wirbelsäule.

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl
0-2	4
3-6	8
7-11	15
12-14	12
15-20	10

*Abb. 2: Einteilung des Studienkollektivs in fünf Altersgruppen*

### 3.3 MRT-Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden an MRT-Scannern mit derselben Feldstärke von 1,5 T durchgeführt. Zusätzlich handelte es sich bei allen Scannern um das gleiche Modell (MAGNETOM® Avanto, 1,5T, Siemens AG Healthcare, Erlangen). 47 der insgesamt 49 Probanden wurden an ein und demselben MRT-Scanner untersucht.

Die Untersuchungen wurden in Rückenlage durchgeführt. Es wurden maximale Gradientenstärken (*maximum gradient amplitude*) von 33 mT/m und eine maximale Anstiegsrate (*slew rate*) von 125 T/m/s verwendet.

Während der Untersuchung wurde eine Körperspule oberhalb des Abdomens platziert (Siemens Body MATRIX).

Zur morphologischen Beurteilung der Wirbelkörper stehen axiale, T1-gewichtete Sequenzen und T2-gewichtete-Sequenzen mit Schichtdicken von 5mm und Feldgrößen von 380x380mm zur Verfügung (T1-Sequenz: TR 129ms, TE 4,76ms; T2-Sequenz: TR 1000ms, TE 92ms).

Die koronalen diffusionsgewichteten Sequenzen wurden mit folgenden Parametern angefertigt:

Schichtdicke 6mm, Abstand 7,8mm, Distanzfaktor 30%, TR 5200ms TE 76ms, *b*-Werte: 50, 400, 800 mm<sup>2</sup>/s, field of view 380x380mm, Basisauflösung 192, Phasen Partial Fourier 6/8, Bandbreite 1736 Hz/Px. Bei sehr jungen Patienten wurden aufgrund des kleineren Körpervolumens vereinzelt unterschiedliche Untersuchungsparameter verwendet (Schichtdicke 5mm, FOV 285x285mm, TR 3500ms, TE 80ms).

### 3.4 Bildanalyse

Die ADC-Werte wurden über die Formel  $S(i) = S(o) \times \exp(-b_i \times ADC)$  berechnet und in der Einheit mm<sup>2</sup>/s angegeben (Thoeny, 2005).

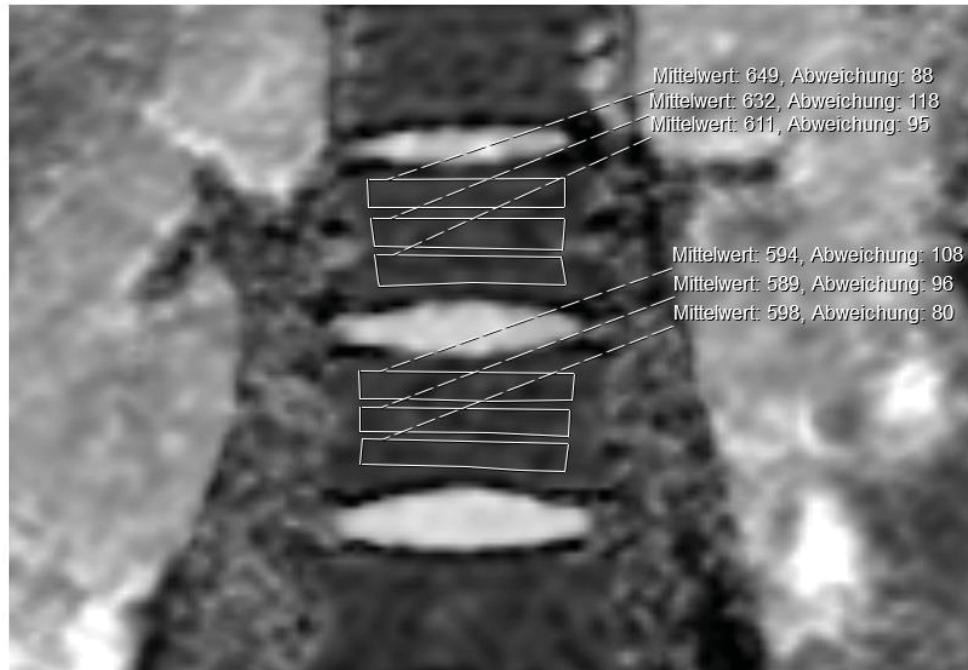
Die Messung der ADC-Werte wurde in allen fünf Wirbelkörpern der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Bei allen Kindern wurde von einer Normalanatomie mit einer 5-gliedrigen Lendenwirbelsäule ausgegangen.

Die Nummerierung der Lendenwirbelkörper lautet von superior nach inferior wie folgt: LWK-1, LWK-2, LWK-3, LWK-4 und LWK-5.

In den koronaren ADC-Karten wurden innerhalb von jedem der fünf Lendenwirbelkörper 3 Messfelder (ROIs) platziert (Abb. 3). Die Positionierung erfolgte jeweils im oberen, mittleren und unteren Wirbelkörperdrittel.

Für jeden Probanden ergaben sich bei 3 Messfeldern innerhalb jedes Wirbelkörpers somit insgesamt 15 Messungen.

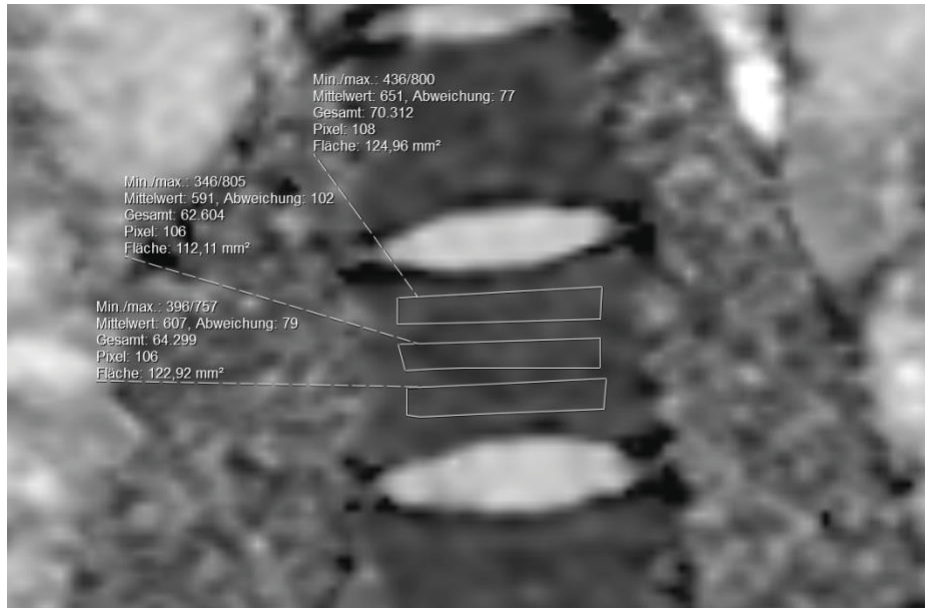
Die drei Messfelder durften sich nicht überschneiden. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Messfelder ähnliche Größen aufweisen und alle einen Abstand zu den Grund- und Deckplatten der jeweiligen Wirbelkörper besitzen. Auch ein Kontakt zu der paravertebral verlaufenden Muskulatur durfte nicht vorliegen.



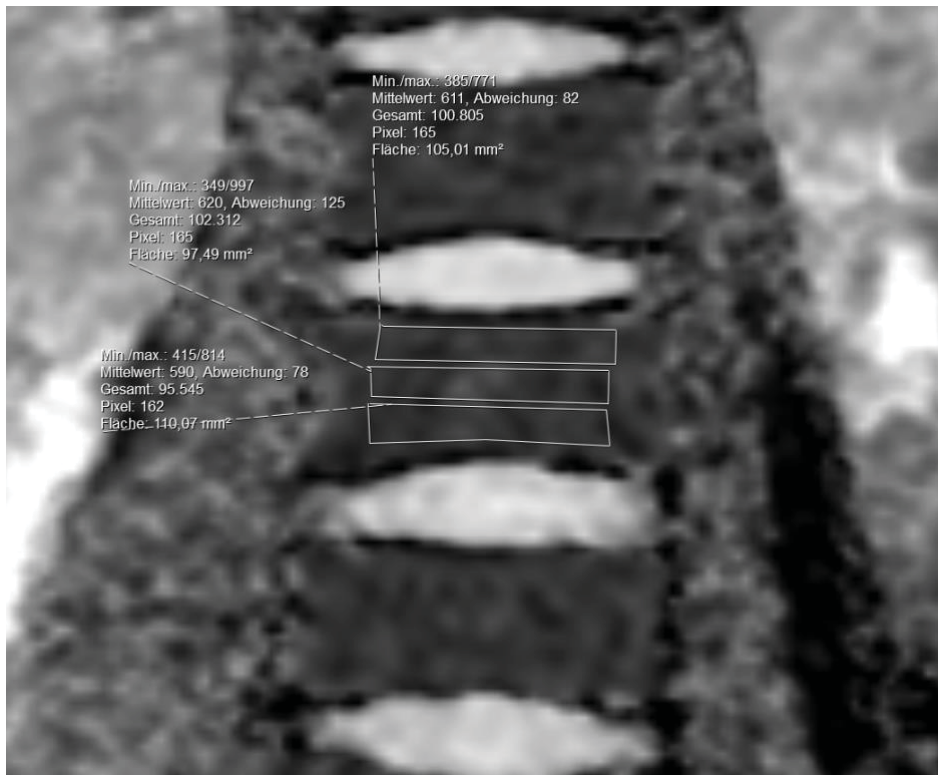
**Abb. 3: ADC-Messungen innerhalb der lumbalen Wirbelkörper, Platzierung der Messfelder**

Es wurden jeweils 3 ROIs innerhalb eines Wirbelkörpers platziert,  
Die abgebildeten Werte besitzen die Einheit  $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

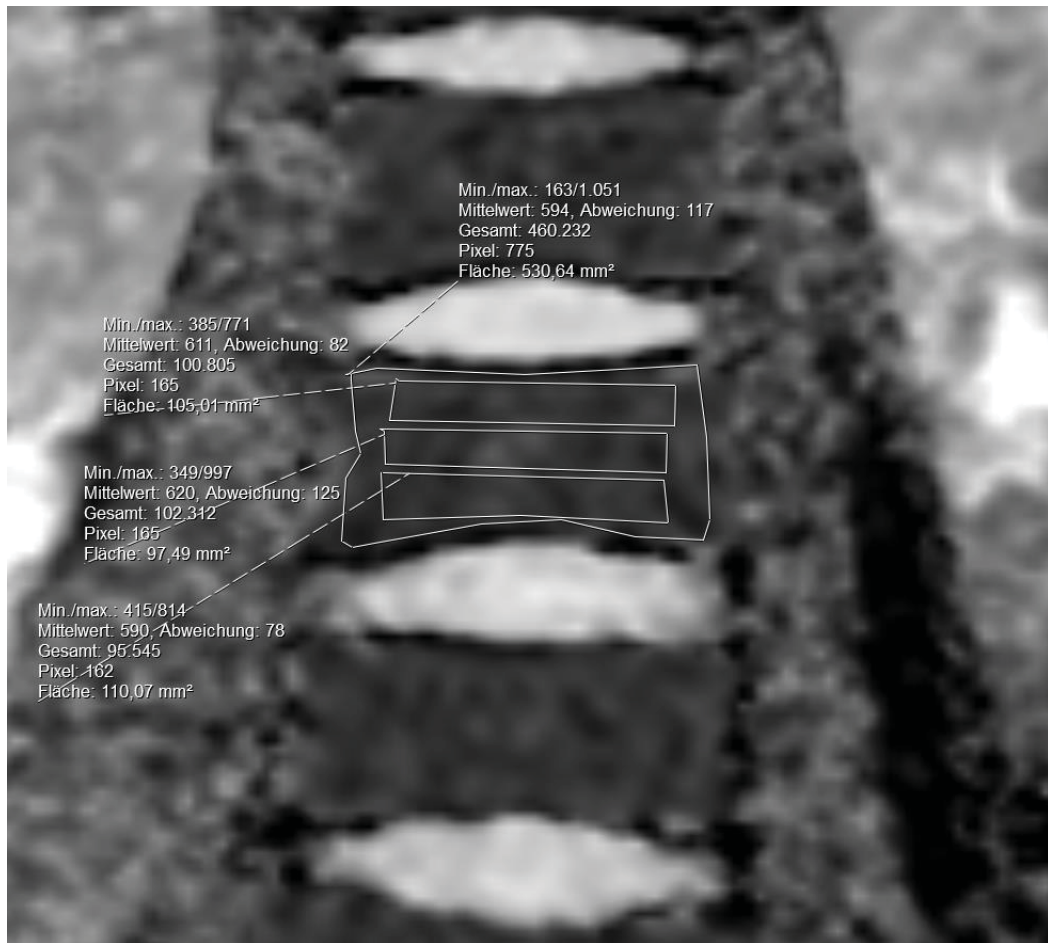
Aufgrund der unterschiedlichen Wirbelkörpergrößen unterliegen die Größen der Messfelder naturgemäß einer Schwankung. In der vorliegenden Studie betragen die Größen der Messfelder zwischen 100 – 170 Pixel (Abb. 4 und 5). Die addierten Messfelder machten durchschnittlich zwischen 50-60% der gesamten, innerhalb einer Schicht erfassten Wirbelkörperfläche aus (Abb. 6).



**Abb. 4: ADC-Messungen innerhalb der lumbalen Wirbelkörper, Größe der Messfelder**

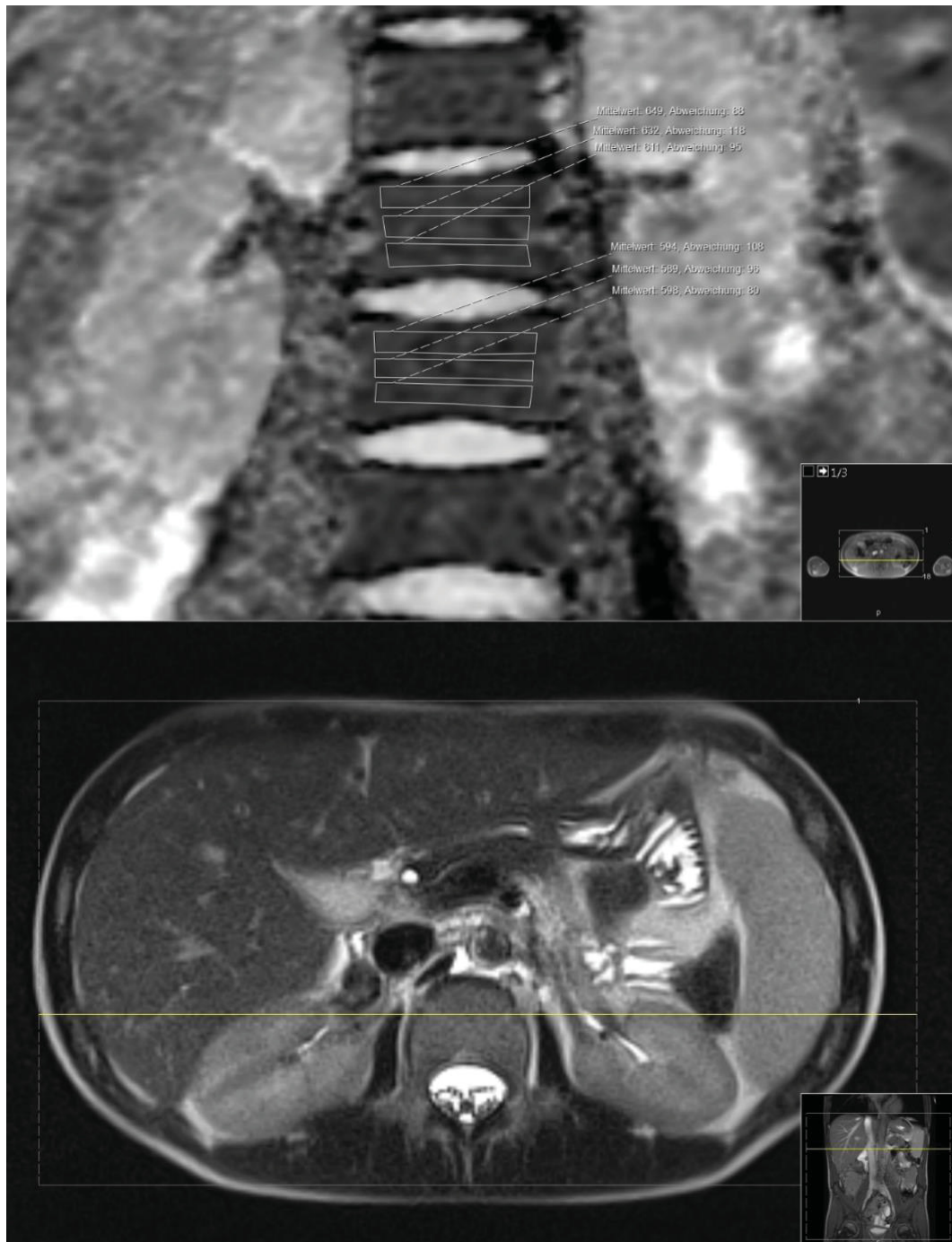


**Abb. 5: ADC-Messungen innerhalb der lumbalen Wirbelkörper, Größe der Messfelder**



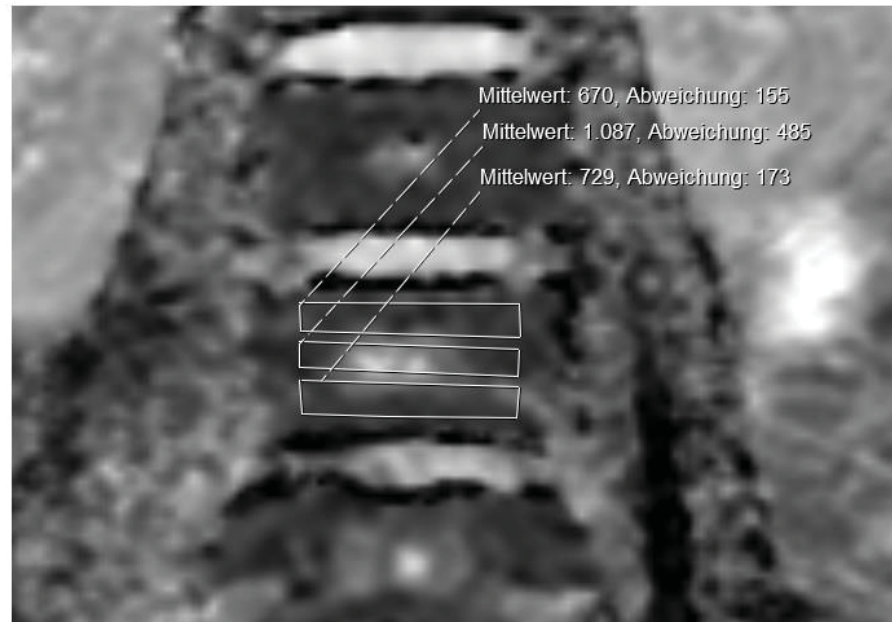
**Abb. 6: ADC-Messungen innerhalb der lumbalen Wirbelkörper, Größe der Messfelder in Korrelation zu der gesamten Wirbelkörperfläche**

Um Fehlmessungen zu vermeiden wurden die koronaren Sequenzen mit den axialen Datensätzen korreliert. Die Messfelder wurden allesamt in dem vorderen Drittel des jeweiligen Wirbelkörpers platziert (Abb. 7).



**Abb. 7: ADC-Messungen innerhalb der lumbalen Wirbelkörper, Platzierung der Messfelder in den vorderen Dritteln der Wirbelkörper**

Die Platzierung der Messfelder in den vorderen Dritteln der Wirbelkörper ist nötig um die großen, zentralen, venösen Gefäße (Plexus basivertebralis) nicht mit in die Berechnungen einzubeziehen (Abb. 8).



*Abb. 8: Fehlplatzierung des mittleren Messfeldes mit großem Anteil im Plexus basivertebralis*

Alle Messungen wurden unabhängig voneinander von drei Radiologen mit unterschiedlicher Berufserfahrung durchgeführt (Assistenzarzt in Weiterbildung mit radiologischer Berufserfahrung von 2 Jahren, Facharzt für Radiologie mit Berufserfahrung von 5 Jahren, Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt in der Kinderradiologie und einer Berufserfahrung von 20 Jahren).

Zur Bestimmung der Intrareader-Reliabilität erfolgte durch einen der Radiologen bei 13 Patienten eine erneute Messung der ADC-Werte. Die erneuten Messungen erfolgten geblindet und in einem Abstand von 30 Tagen zu den ersten Messungen.



### 3.5. Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen wurden mit MATLAB (MATLAB® R2015b, The Mathworks, Natick, MA, USA) durchgeführt.

Die gemessenen ADC-Werte und die dazugehörigen Standardabweichungen wurden für jedes der Messfelder in einer Tabelle dokumentiert. Zusätzlich wurden der Median, das Minimum, das Maximum und das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Alle statistischen Angaben werden wie folgt dokumentiert:

(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Median; Minimum / Maximum; 95-% Konfidenzintervall (CI) [untere Grenze; obere Grenze]).

Aus den ermittelten ADC-Werten wurde ein alters- und höhenunabhängiger ADC-Wert des gesamten Studienkollektivs berechnet. Im Anschluss wurden die altersunabhängigen Mittelwerte und Standardabweichungen für jeden Wirbelkörper (LWK-1, LWK-2, LWK-3, LWK-4 und LWK-5) des gesamten Studienkollektivs bestimmt. Des Weiteren wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für jedes der insgesamt 15 Messfelder ermittelt (LWK-1 oben, LWK-1 zentral, LWK-1 unten, LWK-2 oben, LWK2- zentral, LWK2-unten, LWK3-oben, LWK-3 zentral, LWK-3 unten, LWK-4 oben, LWK-4 zentral, LWK-4 unten, LWK-5 oben, LWK-5 zentral, LWK-5 unten).

Im Anschluss erfolgte der Vergleich der gemittelten ADC-Werte aller Wirbelkörper und jedes einzelnen Wirbelkörpers zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen. Darüber hinaus wurde untersucht, wie sich der ADC-Wert in den einzelnen Wirbelkörperpositionen (Oberes Drittel, Mittleres Drittel, Unteres Drittel) über das Alter entwickelt.

Aufgrund der multiplen Tests wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet (Hochberg, 1988).

Um die Korrelation zwischen dem Alter und den ADC-Werten zu analysieren wurde ergänzend ein Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's-rho Test) durchgeführt.

Um die Zuverlässigkeit der durchgeführten Messungen zu bestimmen erfolgte die Analyse der Übereinstimmungen der Messungen von allen drei Untersuchern (Interreader-Reliabilität) und die Analyse der Übereinstimmungen der wiederholten Messungen von einem der Untersucher (Intrareader-Reliabilität) mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC).

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen ADC-Werten zu ermitteln wurde der Mann-Whitney U Test durchgeführt. Statistische Signifikanz wird angenommen bei einem p-Wert  $< 0,005$  für die Mittelwertvergleiche der Altersgruppen und Wirbelkörperhöhen sowie bei einem p-Wert  $< 0,0167$  für den Mittelwertvergleich der ROI-Lokalisationen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Lokalisations- und altersunabhängiger mittlerer ADC-Wert des gesamten Studienkollektivs

Für das gesamte Studienkollektiv zeigte sich unter Berücksichtigung aller 735 gemessenen ADC-Werte (49 Patienten, je Patient 15 Messungen) ein mittlerer ADC-Wert von  $0.60 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $0.60 \pm 0.09$ ; 0.60; 0.32 / 1.1; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.60; 0.61]).

### 4.2 Mittlere ADC-Werte für jede Altersgruppe ohne Berücksichtigung der Höhe

In der Altersgruppe 0-2 Jahre zeigt sich ein mittlerer-ADC-Wert von  $0.58 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $0.58 \pm 0.10$ ; 0.57; 0.32 / 0.78; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.55; 0.61]).

Die Altersgruppe 3-6 Jahre weist mittlere ADC-Werte von  $0.58 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  auf ( $0.58 \pm 0.09$ ; 0.59; 0.37 / 0.82; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.57; 0.60]).

In der Altersgruppe 7-11 Jahre beträgt der mittlere ADC-Wert  $0.60 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.60 \pm 0.08$ ; 0.58; 0.46 / 0.98; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.59; 0.61]).

Die Altersgruppe 12-14 Jahre zeigt mittlere ADC-Werte von  $0.63 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.63 \pm 0.06$ ; 0.63; 0.48 / 0.79; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.62; 0.64]).

In der Altersgruppe 15-20 Jahre beträgt der mittlere ADC-Wert  $0.60 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.60 \pm 0.10$ ; 0.59; 0.43 / 1.1; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.59; 0.62]).

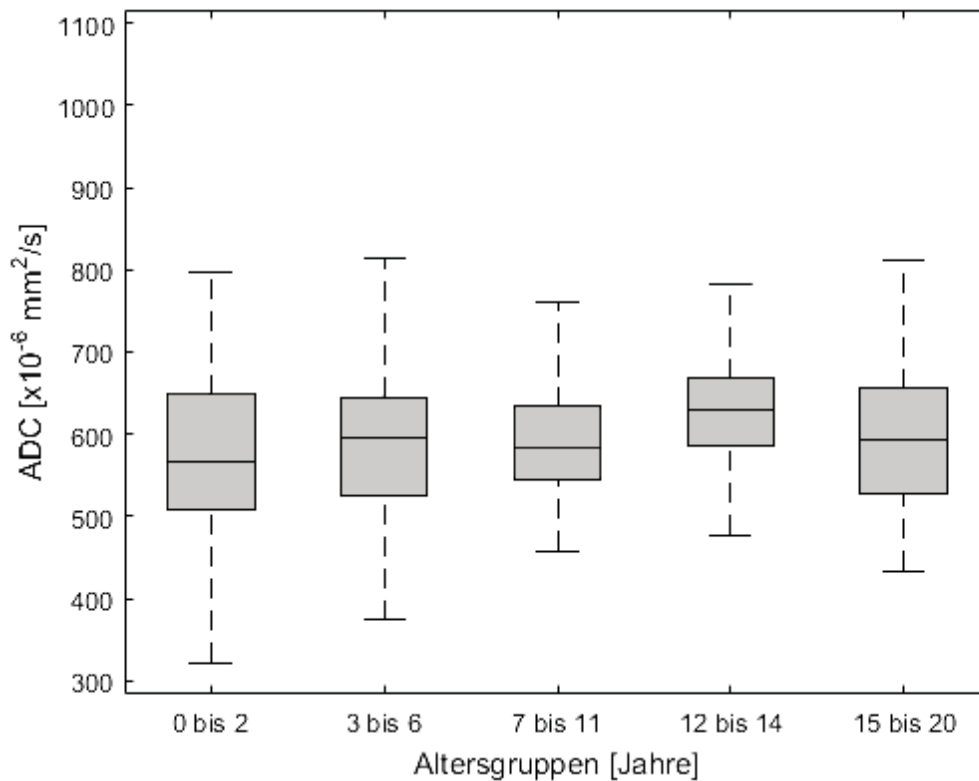
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Mittlerer ADC-Wert (<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}</math>)</b>
0-2	$0.58 \pm 0.10$
3-6	$0.58 \pm 0.09$
7-11	$0.60 \pm 0.08$
12-14	$0.63 \pm 0.06$
15-20	$0.60 \pm 0.10$

*Abb. 9: Mittlere ADC-Werte in den unterschiedlichen Altersgruppen - I*

#### 4.2 Vergleich der mittleren ADC-Werte zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen ohne Berücksichtigung der Wirbelkörperhöhe und ohne Berücksichtigung der Positionierung der Messfelder (zentral, oben, unten)

Im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen zeigt sich in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahre ein signifikant höherer, mittlerer ADC-Wert mit  $0.63 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.63 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.48 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.62$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.58 \pm 0.1$ ;  $0.57$ ;  $0.32 / 0.80$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.55$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,0003$  //  $0.63 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.48 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.62$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.58 \pm 0.09$ ;  $0.59$ ;  $0.37 / 0.82$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.57$ ;  $0.60$ ],  $p < 0,0001$  //  $0.63 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.48 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.62$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.60 \pm 0.08$ ;  $0.58$ ;  $0.46 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.61$ ],  $p < 0,0001$  //  $0.63 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.48 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.62$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.60 \pm 0.1$ ;  $0.59$ ;  $0.43 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.62$ ],  $p = 0,0002$ ).

Zwischen allen anderen Altersgruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren ADC-Werten nachweisen (Abb. 10).



*Abb. 10: Mittlere ADC-Werte in den unterschiedlichen Altersgruppen - II*

#### 4.3 Mittlere ADC-Werte für jede Wirbelkörperhöhe ohne Berücksichtigung des Alters

Für LWK-1 zeigt sich ein mittlerer-ADC-Wert von  $0.63 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $0.63 \pm 0.10$ ;  $0.63$ ;  $0.32 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.64$ ]).

LWK-2 weist mittlere ADC-Werte von  $0.60 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  auf ( $0.60 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.42 / 0.84$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.61$ ]).

In LWK-3 beträgt der mittlere ADC-Wert  $0.59 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.35 / 0.82$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.61$ ]).

LWK-4 zeigt mittlere ADC-Werte von  $0.59 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.41 / 0.86$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.60$ ]).

Für LWK-5 beträgt der mittlere ADC-Wert  $0.60 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.60 \pm 0.10$ ;  $0.60$ ;  $0.37 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.62$ ]).

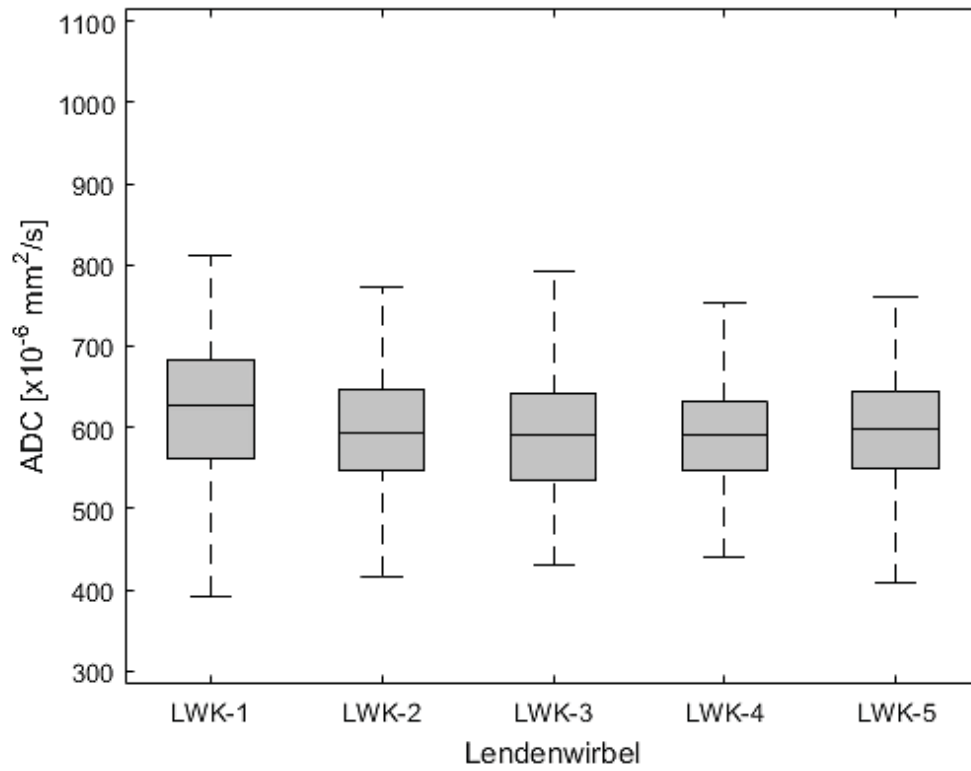
Lendenwirbelkörper	Mittlerer ADC-Wert ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ )
LWK-1	$0.63 \pm 0.10$
LWK-2	$0.60 \pm 0.08$
LWK-3	$0.59 \pm 0.08$
LWK-4	$0.59 \pm 0.08$
LWK-5	$0.60 \pm 0.10$

*Abb. 11: Mittlere ADC-Werte der Lendenwirbelkörper*

#### 4.4 Vergleich der mittleren ADC-Werte zwischen den Wirbelkörpern

Mit Ausnahme von LWK 5, weist LWK-1 im Vergleich zu allen anderen Lendenwirbelkörpern signifikant höhere ADC-Werte auf ( $0.63 \pm 0.10$ ;  $0.63$ ;  $0.32 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.60 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.42 / 0.84$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,003$  //  $0.63 \pm 0.10$ ;  $0.63$ ;  $0.32 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.35 / 0.82$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,001$  //  $0.63 \pm 0.10$ ;  $0.63$ ;  $0.32 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.41 / 0.86$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.60$ ]),  $p = 0,0006$  //  $0.63 \pm 0.10$ ;  $0.63$ ;  $0.32 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.64$ ] vs.  $0.60 \pm 0.10$ ;  $0.60$ ;  $0.37 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.62$ ]),  $p = 0,01$ ).

Zwischen den weiteren Wirbelkörpern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 12).



*Abb. 12: Vergleich der mittleren ADC-Werte der Lendenwirbelkörper*

## 4.5 Altersunabhängige mittlere ADC-Werte aller platzierten

### Messfelder

ROI-Position	Mittlerer ADC-Wert $\pm$ SD ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	Median	Min	Max	95%-iges Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
LWK-1 oben	0.65 $\pm$ 0.11	0,66	0,32	0,98	(0,62; 0,68)
LWK-1 zentral	0.62. $\pm$ 0.10	0,62	0,40	0,88	(0,59; 0,65)
LWK-1 unten	0.61 $\pm$ 0.09	0,61	0,42	0,93	(0,58; 0,63)
LWK-2 oben	0.61 $\pm$ 0.09	0,61	0,42	0,84	(0,59; 0,64)
LWK-2 zentral	0.62 $\pm$ 0.10	0,62	0,40	0,88	(0,59; 0,65)
LWK-2 unten	0.59 $\pm$ 0.07	0,59	0,45	0,77	(0, 57; 0,61)
LWK-3 oben	0.60 $\pm$ 0.09	0,59	0,35	0,82	(0,58; 0,63)
LWK-3 zentral	0.58 $\pm$ 0.07	0,57	0,47	0,80	(0,56; 0,60)
LWK-3 unten	0.59 $\pm$ 0.08	0,59	0,43	0,79	(0,57; 0,62)
LWK-4 oben	0.61 $\pm$ 0.08	0,60	0,48	0,81	(0,59; 0,63)
LWK-4 zentral	0.58 $\pm$ 0.07	0,58	0,44	0,74	(0,56; 0,60)
LWK-4 unten	0.58 $\pm$ 0.09	0,58	0,41	0,86	(0,56; 0,61)
LWK-5 oben	0.61 $\pm$ 0.11	0,61	0,39	1,11	(0,58; 0,64)
LWK-5 zentral	0.59 $\pm$ 0.09	0,59	0,37	0,95	(0,56; 0,61)
LWK-5 unten	0.61 $\pm$ 0.09	0,60	0,46	1,1	(0,58; 0,63)

*Abb. 13: Mittlere ADC-Werte aller platzierten Messfelder*



#### 4.6 Mittlere ADC-Werte der unterschiedlichen ROI-Positionen innerhalb der Wirbelkörper (oben, zentral, unten)

Für die im oberen Wirbelkörperdrittel platzierten Messfelder zeigt sich ein mittlerer-ADC-Wert von  $0.62 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.62 \pm 0.10$ ;  $0.62$ ;  $0.32 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.63$ ]).

Die zentralen Messfelder weisen mittlere ADC-Werte von  $0.59 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  auf ( $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.37 / 0.95$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.60$ ]).

Die unten innerhalb der Wirbelkörper platzierten Messfelder zeigen mittlere ADC-Werte von  $0.60 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  ( $0.60 \pm 0.09$ ;  $0.60$ ;  $0.41 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.61$ ]).

<b>ROI-Position</b>	<b>Mittlerer ADC-Wert (<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}</math>)</b>
Oben	$0.62 \pm 0.10$
Zentral	$0.59 \pm 0.08$
Unten	$0.60 \pm 0.09$

*Abb. 14: Mittlere ADC-Werte der Messfelder / ROI-Positionen*

#### 4.7 Vergleich der mittleren ADC-Werte zwischen den unterschiedlichen ROI-Positionen innerhalb der Wirbelkörper (oben, zentral, unten)

Die im oberen Drittel innerhalb der Wirbelkörper platzierten Messfelder wiesen im Vergleich zu denen im zentralen, und unteren Drittel platzierten Messpositionen mit  $0.62 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  signifikant höhere ADC-Werte auf ( $0.62 \pm 0.10$ ;  $0.62$ ;  $0.32 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.37 / 0.95$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.60$ ],  $p = 0,0001$  und  $0.62 \pm 0.10$ ;  $0.62$ ;  $0.32 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.61$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.60 \pm 0.09$ ;  $0.60$ ;  $0.41 / 1.10$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,003$ ).

Zwischen der im zentralen und im unteren Wirbelkörperdrittel platzierten ROI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.59$ ;  $0.37 / 0.95$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.60$ ] vs.  $0.60 \pm 0.09$ ;  $0.60$ ;  $0.41 / 1.10$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,327$ ).

#### 4.8 Subgruppenanalyse – Vergleich der mittleren ADC-Werte unter Berücksichtigung der Wirbelkörperhöhe und der Altersgruppen

Im Vergleich zwischen allen Altersgruppen zeigt sich, dass in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren in LWK-1 signifikant höhere ADC-Werte vorliegen als in allen Altersgruppen ( $0.67 \pm 0.07$ ;  $0.68$ ;  $0.53 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.65$ ;  $0.69$ ] vs.  $0.56 \pm 0.13$ ;  $0.52$ ;  $0.32 / 0.80$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.48$ ;  $0.63$ ],  $p = 0,003$  //  $0.67 \pm 0.07$ ;  $0.68$ ;  $0.53 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.65$ ;  $0.69$ ] vs.  $0.60 \pm 0.11$ ;  $0.62$ ;  $0.39 / 0.81$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.55$ ;  $0.64$ ],  $p = 0,01$  //  $0.67 \pm 0.07$ ;  $0.68$ ;  $0.53 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.65$ ;  $0.69$ ] vs.  $0.63 \pm 0.11$ ;  $0.60$ ;  $0.52 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.60$ ;  $0.63$ ],  $p = 0,001$  //  $0.67 \pm 0.07$ ;  $0.68$ ;

0.53 / 0.79; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.65; 0.69] vs.  $0.62 \pm 0.07$ ; 0.62; 0.51 / 0.80; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.59; 0.64],  $p = 0,003$ ).

Für den LWK-2 zeigen sich in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren signifikant höhere ADC-Werte gegenüber der Altersgruppe zwischen 7-11 Jahren ( $0.62 \pm 0.06$ ; 0.63; 0.52 / 0.72; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.60; 0.64] vs.  $0.58 \pm 0.08$ ; 0.58; 0.46 / 0.84; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.56; 0.61],  $p = 0,004$ ) sowie gegenüber der Altersgruppe zwischen 15-20 Jahren ( $0.62 \pm 0.06$ ; 0.63; 0.52 / 0.72; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.60; 0.64] vs.  $0.59 \pm 0.06$ ; 0.59; 0.48 / 0.71; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.56; 0.61],  $p = 0,03$ ).

Für LWK-3 liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen vor.

In LWK-4 zeigen sich in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren signifikant höhere ADC-Werte gegenüber der Altersgruppe zwischen 3-6 Jahren ( $0.61 \pm 0.05$ ; 0.62; 0.50 / 0.73; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.60; 0.63] vs.  $0.56 \pm 0.08$ ; 0.58; 0.41 / 0.68; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.53; 0.59],  $p = 0,01$ ) und gegenüber der Altersgruppe zwischen 7-11 Jahren ( $0.61 \pm 0.05$ ; 0.62; 0.50 / 0.73; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.60; 0.63] vs.  $0.58 \pm 0.07$ ; 0.57; 0.46 / 0.80; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.56; 0.60],  $p = 0,01$ ).

Für LWK-5 zeigen sich, genau wie für LWK-1, in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahre signifikant höhere ADC-Werte gegenüber allen anderen Altersgruppen ( $0.63 \pm 0.04$ ; 0.63; 0.54 / 0.70; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.62; 0.64] vs.  $0.57 \pm 0.10$ ; 0.58; 0.40 / 0.73; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.51; 0.62],  $p = 0,02$  //  $0.63 \pm 0.04$ ; 0.63; 0.54 / 0.70; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.62; 0.64] vs.  $0.57 \pm 0.09$ ; 0.59; 0.37 / 0.71; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.53; 0.60],  $p = 0,01$  //  $0.63 \pm 0.04$ ; 0.63; 0.54 / 0.70; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.62; 0.64] vs.  $0.60 \pm 0.07$ ; 0.59; 0.49 / 0.80; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.58; 0.62],  $p = 0,01$  //  $0.63 \pm 0.04$ ; 0.63; 0.54 / 0.70; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.62; 0.64] vs.  $0.62 \pm 0.16$ ; 0.58; 0.43 / 1.1; 95-% Konfidenzintervall (CI) [0.56; 0.67],  $p = 0,01$ ).

## 4.8 Sub-Sub-Gruppenanalyse – Vergleich der mittleren ADC-Werte unter Berücksichtigung der ROI und der Altersgruppen

Die innerhalb der oberen Wirbelkörperdrittel platzierten Messfeldern weisen in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren mit  $0.65 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  signifikant höhere ADC-Werte gegenüber allen anderen Altersgruppen auf ( $0.65 \pm 0.06$ ;  $0.65$ ;  $0.54 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.63$ ;  $0.66$ ] vs.  $0.58 \pm 0.14$ ;  $0.57$ ;  $0.52 / 0.64$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.52$ ;  $0.64$ ],  $p = 0,03$  //

$0.65 \pm 0.06$ ;  $0.65$ ;  $0.54 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.63$ ;  $0.66$ ] vs.  $0.61 \pm 0.1$ ;  $0.62$ ;  $0.39 / 0.82$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.57$ ;  $0.64$ ],  $p = 0,04$  //

$0.65 \pm 0.06$ ;  $0.65$ ;  $0.54 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.63$ ;  $0.66$ ] vs.  $0.61 \pm 0.09$ ;  $0.60$ ;  $0.47 / 0.98$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.63$ ],  $p = 0,0004$  //

$0.65 \pm 0.06$ ;  $0.65$ ;  $0.54 / 0.79$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.63$ ;  $0.66$ ] vs.  $0.62 \pm 0.11$ ;  $0.60$ ;  $0.47 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.65$ ],  $p = 0,009$ ).

Auch in den zentral platzierten Messfeldern zeigen sich in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren signifikant höhere ADC-Werte gegenüber allen anderen Altersgruppen ( $0.62 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.50 / 0.76$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.60$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.57 \pm 0.09$ ;  $0.57$ ;  $0.41 / 0.73$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.53$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,01$  //

$0.62 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.50 / 0.76$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.60$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.57 \pm 0.09$ ;  $0.57$ ;  $0.37 / 0.81$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.54$ ;  $0.60$ ],  $p = 0,001$  //

$0.62 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.50 / 0.76$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.60$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.58 \pm 0.07$ ;  $0.58$ ;  $0.46 / 0.88$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.57$ ;  $0.60$ ],  $p = 0,001$  //

$0.62 \pm 0.06$ ;  $0.63$ ;  $0.50 / 0.76$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.60$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.62 \pm 1.1$ ;  $0.60$ ;  $0.47 / 1.1$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.59$ ;  $0.65$ ],  $p = 0,04$ ).

In denen innerhalb der unteren Wirbelkörperdritteln platzierten Messfeldern zeigten sich in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren signifikant höhere ADC-Werte nur im Vergleich zur der Altersgruppe zwischen 7-11 Jahren ( $0.62 \pm 0.06$ ;  $0.62$ ;  $0.48 / 0.78$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.60$ ;  $0.63$ ] vs.  $0.59 \pm 0.08$ ;  $0.58$ ;  $0.46 / 0.93$ ; 95-% Konfidenzintervall (CI) [ $0.58$ ;  $0.61$ ],  $p = 0,004$ ). Zwischen den weiteren Messfeldern liegen im Altersgruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede vor.

#### 4.9 Korrelationsanalyse (Spearman's-rho)

Die Analyse der Rangkorrelation zwischen den ADC-Werten und dem Alter nach Spearman-rho ergab einen schwach positiven Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,185$  ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,20$ ).

#### 4.10 Rangkorrelation - Intra- und Inter-Reader-Reliabilität

Sowohl für die Inter-Reader-Reliabilität ( $ICC=0.91$ ) als auch für die Intra-Reader-Reliabilität ( $ICC=0.97$ ) ergaben sich hohe Übereinstimmungen zwischen den durchgeführten Messungen.

## 5 Diskussion

Bisher wurden nur einzelne Studien zur altersabhängigen Entwicklung der ADC-Werte veröffentlicht. Studien in denen die Zellularität des Knochenmarks in der lumbalen Wirbelsäule histopathologisch aufgearbeitet wurde und mit den dortigen ADC-Werten verglichen wurden liegen nicht vor. Die Bestimmung der Zellularität des Knochenmarks wird aus Gründen der Praktikabilität seit jeher aus Biopsien aus dem Beckenkamm durchgeführt (Harstock, 1965); (Friebert 1998).

Ein histologischer Referenzstandard für die Markzellularität der Wirbelkörper liegt somit nicht vor. Die MRT-Bildgebung ermöglicht mit den diffusionsgewichteten Sequenzen ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren um Informationen über die Zellularität des Knochenmarks zu erhalten.

In der vorliegenden Arbeit konnten durch die Auswertung von insgesamt 735 Messfeldern bei gesunden Kindern zwischen 0-20 Jahren erfolgreich mittlere ADC-Werte für alle Wirbelkörper der Lendenwirbelsäule bestimmt werden.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass sich die gemessenen mittleren ADC-Werte des gesamten Kollektivs, ohne Berücksichtigung der Wirbelkörperhöhe mit  $0.60 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  mit denen von anderen Autoren gemessenen Werten ähneln, beispielsweise wird hier die Studie von Herrmann aus dem Jahre 2012 genannt, in welcher in der Altersgruppe zwischen 0-29 Jahre ein mittlerer ADC-Wert von  $0.54 \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  gemessen wurde (Herrmann, 2012). In einer weiteren Studie aus 2012 wurden die ADC-Werte bei 40 Kindern zwischen 2-6 Jahren bestimmt und die Werte zwischen Patienten mit Morbus Gaucher und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (Razek, 2012). In dieser Studie ließen sich in der gesunden Kontrollgruppe mittlere ADC-Werte von  $0.54 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  nachweisen. Die Patienten mit Morbus Gaucher wiesen mit  $0.39 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  signifikant niedrigere ADC-Werte auf ( $p=0.001$ ).

Beide genannten Arbeiten weisen dadurch Limitationen auf, dass zum einen nur die ersten beiden Lendenwirbelkörper untersucht wurden (Herrmann, 2012), keine Bilder zur Platzierung der Messfelder veröffentlicht wurden (Herrmann, 2012) und zum anderen die Platzierung der Messfelder sehr nahe an den Grund- und Deckplatten erfolgte oder die Messfelder die intravertebralen venösen Gefäße eingeschlossen haben (Razek, 2012).

Zusätzlich wurde in denen von Herrmann et al. und Razek et al. genannten Arbeiten die Messungen nur von einem Reader durchgeführt oder gar keine Angaben zu den Readern gemacht, sodass die Reliabilität der Messungen nicht genau überprüft werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich während des kindlichen Wachstums, ohne Berücksichtigung der Wirbelkörperhöhe, in der Altersgruppe 12-14 Jahren signifikant höhere ADC-Werte im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen.

Die erhöhten ADC-Werte in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren könnten alleine dadurch hervorgerufen werden, dass durch das Größenwachstum der Wirbelkörper eine signifikante Zunahme der ADC-Werte zu verzeichnen ist.

Durch die Analyse großer epidemiologischer Studien konnte gezeigt werden, dass das maximale Körperwachstum bei Kindern in der westlichen Welt bei Jungen um 13.5 Jahren und bei Mädchen um 11.5 Jahren liegt (Abbassi, 1998).

Eine weitere mögliche Theorie ist, dass sich die Verteilung von rotem und gelbem Knochenmark in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren kurzzeitig ändert. Dass das Vorhandensein von Fettmark einen signifikanten Einfluss auf die ADC-Werte besitzt konnte von Nonomura et al. durch einen Vergleich der ADC-Werte mit Knochenmarksbiopsien aus den Beckenkämmen als Referenzstandard gezeigt werden (Nonomura, 2001). In der von Nonomura durchgeführten Studie wies hyperzelluläres Knochenmark signifikant höhere ADC-Werte als hypozelluläres Knochenmark auf. Eine mögliche Erklärung liefert die Theorie, dass durch das Vorhandensein von mehr Fettzellen die Diffusivität von Wassermolekülen einschränkt und hierdurch geringere ADC-Werte vorliegen. Im Vergleich mit den bisherigen Arbeiten ist somit zu unterstellen, dass in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren eine höhere Markzellularität vorliegt.

Des Weiteren könnte die Diffusivität der Wassermoleküle dadurch verändert werden, dass die Knochenmasse während der Pubertät eine signifikante Zunahme aufweist. Die signifikante Zunahme der Knochenmasse in der Pubertät wurde bereits mittels densitometrischen Verfahren wie die Doppelröntgenenergieabsorptiometrie / *Dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA) oder der quantitativen Computertomographie (QCT) nachgewiesen (Grimston, 1992); (Yilmaz, 2005); (Gilsanz, 2011). Mit den größten Einfluss auf die Knochendichte besitzen dabei Sexualhormone wie Östrogene, welche in einem komplexen, multifaktoriellen Prozess, welcher von teils hormonellen, teils genetischen, teils nutritiven Faktoren abhängig ist, großen Einfluss auf das Wachstum und die ossäre Entwicklung besitzen (Soliman, 2014); (Chevalley, 2008). Auch Testosteron könnte Einfluss auf den ADC-Wert besitzen, so hat sich gezeigt, dass Testosteron einen direkten Einfluss auf die Proliferation von Chondrozyten aufweist (Krohn, 2003); (Nilsson, 2005).

Auch eine dezidierte Analyse der ADC-Werte der einzelnen Wirbelkörper und zusätzlich die Berücksichtigung von einzelnen Positionen innerhalb der Wirbelkörper wurde bislang nicht durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zwischen 0-20 Jahren in LWK-1 ein signifikant höherer ADC-Wert als in den weiteren Wirbelkörpern (LWK-2, LWK-3, LWK4- und LWK-5). Zudem ließen sich in der Subgruppenanalyse in der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren für LWK-1 und LWK-5 signifikant höhere ADC-Werte nachweisen als in allen anderen Altersgruppen.

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Verteilung von rotem und gelben Knochenmark in den einzelnen Wirbelkörpern unterschiedlich ist und sich die Markzellularitäten innerhalb einzelner Wirbelkörper unterscheiden.

Ein möglicher Grund für eine unterschiedliche Zellularität zwischen den einzelnen Wirbelkörpern könnte durch die mechanische Belastung der Wirbelsäule hervorgerufen werden.

Dass die Kräfteverteilung innerhalb der Wirbelsäule ungleich ist und auf einzelnen Bewegungssegmenten höher ist, zeigt zum Beispiel die Tatsache, dass die meisten Bandscheibenvorfälle, welche letzten Endes Folge von erhöhten Druckbelastungen sind, sich in der Lendenwirbelsäule und hier am häufigsten zwischen LWK-4/LWK-5 und LWK-5/SWK-1 manifestieren (Ashton-Miller, 1988). Eine höhere Belastung der Wirbelsäule bedingt degenerative Veränderungen, welche sich primär dadurch



kennzeichnen, dass nach einer initialen Phase der Ödembildung eine Konversion von rotem zum gelben Knochenmark einsetzt (Modic, 1988); (Ricci, 1990). Erhöhte Druckbelastungen könnten daher eine ungleiche Konversion des Knochenmarks bedingen, sodass in den Wirbelkörpern der unteren Lendenwirbelsäule ein höherer Fettgehalt vorliegt und hierdurch die Unterschiede bei den ADC-Messungen hervorgerufen werden.

In einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2016 wurde ebenfalls versucht die Zellularität des Knochenmarks auf mehreren Wirbelkörperhöhen (BWK-12 bis SWK-1) und in beiden Beckenkämmen mittels MRT-Bildgebung zu bestimmen (Matcuk, 2016). In der Arbeit von Matcuk et al. wurden dabei 27 Patienten mit einer Lymphomerkkrankung untersucht. Die Zellularität wurde hier, im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit jedoch nicht mit diffusionsgewichteten Sequenzen untersucht, sondern aus den Signalstärken des Knochenmarks in der T1-Sequenz kalkuliert und mit den Knochenmarksbiopsien aus beiden Beckenkämmen korreliert. Die Zellularität des Knochenmarks war dabei in den beiden Beckenkämmen signifikant niedriger als in allen Wirbelkörperlokalisationen. Zwischen den einzelnen Wirbelkörpern (BWK-12 bis SWK-1) konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass innerhalb der einzelnen Wirbelkörper im oberen Drittel zwischen 0-20 Jahren signifikant höhere ADC-Werte im Vergleich zum mittleren und unteren Wirbelkörperdrittel vorliegen. Zwischen dem mittleren und unteren Wirbelkörperdrittel ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. In Übereinstimmung mit den bisher publizierten Arbeiten ist somit zu unterstellen, dass sich im oberen Wirbelkörperdrittel weniger Fettzellen befinden. Dass die Umwandlung von rotem zu gelbem Knochenmark primär grund- und deckplattenassoziiert beginnt und nach einer initialen Phase mit einem Knochenmarksödem einsetzt ist seit längerer Zeit bekannt (Modic, 1988); (Ricci, 1990).

Dass hier ebenfalls mechanische Kräfte eine große Rolle spielen könnten, zeigt sich beispielhaft in einer Analyse in einer Studie mit 211 Wirbelkörperfrakturen (Ortiz, 2011). Einbrüche der oberen Deckplatte treten signifikant häufiger auf als Einbrüche der unteren Deckplatte (Ortiz, 2011). Die unterschiedliche Kräfteverteilung innerhalb eines Wirbelkörpers legt die Vermutung nahe, dass die Knochenmarkszusammensetzung, insbesondere die Verteilung von rotem und gelbem

Knochenmark, aber auch die knöchernen Remodelierung innerhalb eines einzelnen Wirbelkörpers unterschiedlich verteilt sind bzw. unterschiedlich ablaufen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, dass der ADC-Wert der Lendenwirbelkörper von Kindern somit abhängig vom Alter, abhängig von der Wirbelkörperhöhe und abhängig von der Positionierung der Messfelder innerhalb der Wirbelkörper ist. Die Inter- und Intrareader-Reliabilität zeigte dabei eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen den einzelnen Messungen.

Zusätzlich zeigen die Ergebnisse, dass im Gegensatz zu den bisher publizierten Studien, welche einen Abfall der ADC-Werte mit steigendem Alter in der parietalen Schädelkalotte, okzipitalen Schädelkalotte und LWK-1 sowie LWK-2 zeigten, bei Kindern keine lineare Korrelation zwischen dem Alter und den ADC-Werten der Lendenwirbelsäule vorliegt (Li, 2011); (Herrmann, 2012).

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf. Als Hauptlimitation ist das Fehlen eines histo-pathologischen Referenzstandards zu nennen. Die Bestimmung der Zellularität des Knochenmarks wird aus Gründen der Praktikabilität seit jeher aus Biopsien aus dem Beckenkamm durchgeführt. Die Untersuchung des Knochenmarks von Lendenwirbelkörpern ist hingegen zum einen nicht praktikabel, zum anderen bei gesunden Individuen ethisch nicht vertretbar.

Als weitere Limitation sind das kleine Patientenkollektiv und die teils geringen Fallzahlen in den einzelnen Altersgruppen zu erwähnen. Zudem unterlagen die Messfelder aufgrund der unterschiedlichen Wirbelkörpergrößen einer Schwankung zwischen 100 – 170 Pixel.

## 6 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass im Gegensatz zu den bisher publizierten Studien, welche einen linearen Abfall der ADC-Werte mit steigendem Alter in der parietalen Schädelkalotte, okzipitalen Schädelkalotte und LWK-1 sowie LWK-2 nachgewiesen haben, bei Kindern keine lineare Korrelation zwischen dem Alter und den ADC-Werten der Lendenwirbelsäule vorliegt. Die ADC-Werte der Lendenwirbelkörper von Kindern sind zum einen abhängig vom Alter, zum anderen abhängig von der Wirbelkörperhöhe sowie der Positionierung der Messfelder innerhalb der Wirbelkörper.

In der Altersgruppe zwischen 12-14 Jahren zeigten sich dabei signifikant höhere ADC-Werte im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen. Zudem ließen sich altersunabhängig, signifikant höhere ADC-Werte in LWK-1 und in den oberen Wirbelkörperdritteln detektieren.

Die alters- und höhenabhängigen Unterschiede der ADC-Werte können durch eine unterschiedliche Knochenzusammensetzung (rotes Knochenmark vs. gelbes Knochenmark vs. Knochenmineralisierung), aber auch durch das Wachstum, hormonelle Einflüsse und mechanische Faktoren beeinflusst werden. Das Fehlen eines histologischen Referenzstandards ist dabei als Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit anzusehen.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

Abbassi, V. (1998). Growth and normal puberty. *Pediatrics*, 102(2 Pt 3), 507–511.

Agur, A. M. R., & Dalley, A. F. (2009). *Grant's Atlas of Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins.

Alyas, F., Saifuddin, A., & Connell, D. (2007). MR imaging evaluation of the bone marrow and marrow infiltrative disorders of the lumbar spine. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 15(2), 199–219– vi.  
<http://doi.org/10.1016/j.mric.2007.03.002>

Ashton-Miller, J. A., & Schultz, A. B. (1988). Biomechanics of the Human Spine and Trunk. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 16, 169-204.  
<http://doi.org/10.1249/00003677-198800160-00008>

Bammer. (2002). Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 45, 169-184

Beauchamp, J., Ulug, A. M., Passe, T. J., & van Zijl, P. C. (1998). MR diffusion imaging in stroke: review and controversies. *RadioGraphics*, 18(5), 1269–1283.  
<http://doi.org/10.1148/radiographics.18.5.9747619>

Berquist, T. H. (2012). *MRI of the Musculoskeletal System*. Lippincott Williams & Wilkins.

Bizzozero G. (1868). Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. Comunicazione preventiva. *Gazz Med Ital Lombardia*, 28:381-382

Bloch. (1946). Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 70:460-474.

Breschet G. (1819). *Essai sur les veines du rachis*. Paris: Méquignon-Marvis.

Breschet G. (1828-1832). *Récherches Anatomiques, Physiologique et Pathologiques sur le Système Veineux et Spécialement sur les Cavaux Veineux des Os*. Paris: Villaret et Cie.

Brown, R. (1828). XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosophical Magazine New Series* 4, 161–173.  
<http://doi.org/10.1080/14786442808674769>

Bundesamt für Strahlenschutz (2015). *Bundesamt für Strahlenschutz 1989-2014*.  
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2015081713341>

Chevalley, T., Bonjour, J.-P., Ferrari, S., & Rizzoli, R. (2008). Influence of Age at Menarche on Forearm Bone Microstructure in Healthy Young Women. *The Journal of*

*Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2594–2601.  
<http://doi.org/10.1210/jc.2007-2644>

Damadian. (1977). NMR IN CANCER XVI: FONAR IMAGE OF THE LIVE HUMAN BODY, 1–15.

Davies, A. M., Sundaram, M., & James, S. J. (2009). Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions. (A. M. Davies, M. Sundaram, & S. L. J. James, Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media. <http://doi.org/10.1007/978-3-540-77984-1>

Einstein, A. (1905). Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen Der Physik*, 322(8), 549–560. <http://doi.org/10.1002/andp.19053220806>

Fick, A. (1855). Über Diffusion. *Annalen der Physik*, Vol. 170, Issue 1, pp.59-86

Freyschmidt, J. (2003). Freyschmidt's 'Koehler/Zimmer' Borderlands of Normal and Early Pathologic Findings in Skeletal Radiography. Thieme.

Friebert, S. E., Shepardson, L. B., Shurin, S. B., Rosenthal, G. E., & Rosenthal, N. S. (1998). Pediatric bone marrow cellularity: are we expecting too much? *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 20(5), 439–443.

Gilsanz, V., Chalfant, J., Kalkwarf, H., Zemel, B., Lappe, J., Oberfield, S., et al. (2011). Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *The Journal of Pediatrics*, 158(1), 100–5– 105.e1–2. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.054>

Gouhar, G. K., & Taha, T. F. (2010). MR exponential image in ischemic stroke: A preliminary evaluation. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 41(3), 401–409. <http://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2010.08.001>

Grimston, S. K., Morrison, K., Harder, J. A., & Hanley, D. A. (1992). Bone mineral density during puberty in western Canadian children. *Bone and Mineral*, 19(1), 85–96.

Hallek, M., Re, D., & Wolf, J. (2007). Grundlagen der Hämatopoese. In J. Schölmerich (Ed.), *Medizinische Therapie 2007 | 2008* (pp. 304–307). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [http://doi.org/10.1007/978-3-540-48554-4\\_25](http://doi.org/10.1007/978-3-540-48554-4_25)

Hartsock, R. J., Smith, E. B., & Petty, C. S. (1965). Normal Variations with Aging of the Amount of Hematopoietic Tissue in Bone Marrow from the Anterior Iliac Crest: A Study Made from 177 Cases of Sudden Death Examined by Necropsy. *American Journal of Clinical Pathology*, 43(4), 326–331. <http://doi.org/10.1093/ajcp/43.4.326>

Herrmann, J., Krstin, N., Schoennagel, B. P., Sornsakrin, M., Derlin, T., Busch, J. D., et al. (2012). Age-related distribution of vertebral bone-marrow diffusivity. *European Journal of Radiology*, 81(12), 4046–4049. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.03.033>

- Hochberg Y. (1988). A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*, 75:800-803.
- Huisman, T. A. G. M. (2003). Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *European Radiology*, 13(10), 2283–2297. <http://doi.org/10.1007/s00330-003-1843-6>
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2013). *Histologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. <http://doi.org/10.1007/978-3-662-07780-1>
- Krohn, K., Haffner, D., H gel, U., Himmele, R., Klaus, G., Mehls, O., & Schaefer, F. (2003). 1,25(OH) 2 D 3 and Dihydrotestosterone Interact to Regulate Proliferation and Differentiation of Epiphyseal Chondrocytes. *Calcified Tissue International*, 73(4), 400–410. <http://doi.org/10.1007/s00223-002-2160-9>
- Lauterbur. (1973). Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance, 1–2.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2), 401–407. <http://doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763909>
- Le Bihan, D., & Breton, E. (1991). 4809701 Method to measure the molecular diffusion and/or perfusion parameters of live tissue. *Magnetic Resonance Imaging*, 9(1), II. [http://doi.org/10.1016/0730-725X\(91\)90111-X](http://doi.org/10.1016/0730-725X(91)90111-X)
- Li, Q., Pan, S.-N., Yin, Y.-M., Li, W., Chen, Z.-A., Liu, Y.-H., et al. (2011). Normal cranial bone marrow MR imaging pattern with age-related ADC value distribution. *European Journal of Radiology*, 80(2), 471–477. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.09.010>
- Louis R. (1985). *Die Chirurgie der Wirbelsäule – Chirurgische Anatomie und operative Zugangswege*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Matcuk, G. R., Jr, Siddiqi, I., Cen, S., Hagiya, A., Isaacson, R., & Brynes, R. (2016). Bone marrow cellularity MRI calculation and correlation with bone marrow biopsy. *Journal of Clinical Imaging*, 40(3), 392–397. <http://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.11.018>
- Minematsu, K., Li, L., Fisher, M., Sotak, C. H., Davis, M. A., & Fiandaca, M. S. (1992). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*, 42(1), 235–240.
- Mixter, P. F. (1999). *Fundamental Immunology* (4th edn) edited by W.E. Paul. *Immunology Today*, 20(12), 589. [http://doi.org/10.1016/S0167-5699\(99\)01533-9](http://doi.org/10.1016/S0167-5699(99)01533-9)
- Modic, M. T., Steinberg, P. M., Ross, J. S., Masaryk, T. J., & Carter, J. R. (1988). Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*, 166(1), 193–199. <http://doi.org/10.1148/radiology.166.1.3336678>

- Moore, S. G., & Dawson, K. L. (1990). Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology*, 175(1), 219–223. <http://doi.org/10.1148/radiology.175.1.2315484>
- Nilsson, O., Marino, R., De Luca, F., Phillip, M., & Baron, J. (2005). Endocrine regulation of the growth plate. *Hormone Research*, 64(4), 157–165. <http://doi.org/10.1159/000088791>
- Nonomura, Y., Yasumoto, M., Yoshimura, R., Haraguchi, K., Ito, S., Akashi, T., & Ohashi, I. (2001). Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 13(5), 757–760.
- Ollivier, L., Gerber, S., Vanel, D., Brisse, H., & Leclère, J. (2006). Improving the interpretation of bone marrow imaging in cancer patients. *Cancer Imaging: the Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 6(1), 194–198. <http://doi.org/10.1102/1470-7330.2006.0034>
- Onkologie, Leitlinienprogramm. (2014). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom* (pp. 1–243).
- Ortiz, A. O., & Bordia, R. (2011). Injury to the vertebral endplate-disk complex associated with osteoporotic vertebral compression fractures. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(1), 115–120. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2223>
- Purcell. (1945). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.*, 69, pp. 37-38
- Qayyum, A. (2009). Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics*, 29(6), 1797–1810. <http://doi.org/10.1148/rg.296095521>
- Razek, A. A. K. A., Abdalla, A., Fathy, A., & Megahed, A. (2012). Apparent diffusion coefficient of the vertebral bone marrow in children with Gaucher's disease type I and III. *Skeletal Radiology*, 42(2), 283–287. <http://doi.org/10.1007/s00256-012-1464-8>
- Ricci, C., Cova, M., Kang, Y. S., Yang, A., Rahmouni, A., Scott, W. W., & Zerhouni, E. A. (1990). Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology*, 177(1), 83–88. <http://doi.org/10.1148/radiology.177.1.2399343>
- Richardson, M. L., & Patten, R. M. (1994). Age-related changes in marrow distribution in the shoulder: MR imaging findings. *Radiology*, 192(1), 209–215. <http://doi.org/10.1148/radiology.192.1.8208940>
- Schiebler, T. H., & Schmidt, W. (2007). Anatomie. (T. H. Schiebeler & W. Schmidt, Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. <http://doi.org/10.1007/978-3-662-05733-9>

Schwarz Müller-Erber, G., & Silberstein, E. (2010). *Angewandte Magnetresonanztomographie. Grundlagen und Anwendungen*. Facultas Verlags- und Buchhandel, Wien

Siemens AG. (2004). *Magnete\_Fluss\_und\_Artefakte\_.pdf*, 1–162.

Smoluchowski, von, M. (1906). Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen. *Annalen Der Physik*, 326(14), 756–780. <http://doi.org/10.1002/andp.19063261405>

Soliman, A., De Sanctis, V., Elalaily, R., & Bedair, S. (2014). Advances in pubertal growth and factors influencing it: Can we increase pubertal growth? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(Suppl 1), S53–62. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.145075>

Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1), 288–292. <http://doi.org/10.1063/1.1695690>

Stern, O. (1933). Über die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekülen und das magnetische Moment des Protons. *I.Z. Physik*, 85, 4-16

Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663–676. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>

Takaku, T., Malide, D., Chen, J., Calado, R. T., Kajigaya, S., & Young, N. S. (2010). Hematopoiesis in 3 dimensions: human and murine bone marrow architecture visualized by confocal microscopy. *Blood*, 116(15), e41–55. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-02-268466>

Thiele, J., Kvasnicka, H. M., Facchetti, F., Franco, V., van der Walt, J., & Orazi, A. (2005). European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*, 90(8), 1128–1132.

Thoeny, H. C., De Keyzer, F., Oyen, R. H., & Peeters, R. R. (2005). Diffusion-weighted MR Imaging of Kidneys in Healthy Volunteers and Patients with Parenchymal Diseases: Initial Experience. *Radiology*, 235(3), 911–917. <http://doi.org/10.1148/radiol.2353040554>

Tzankov, A., Dirnhofer, S., & Beham-Schmid, C. (2012). [Normal bone marrow and common reactive alterations]. *Der Pathologe*, 33(6), 496–507. <http://doi.org/10.1007/s00292-012-1649-x>

Valdez. (2012). *Rubin's Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins.

Weishaupt. (2009). *Wie funktioniert MRI?*. Heidelberg: Springer Verlag, 6. Auflage



WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006). WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). Supplement, 450, 86–95.

Wiesmann, M., Linn, J., & Brückmann, H. (2013). *Atlas Klinische Neuroradiologie*. (M. Wiesmann, J. Linn, & H. Brückmann, Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. <http://doi.org/10.1007/978-3-642-38109-6>

Yilmaz, D., Ersoy, B., Bilgin, E., Gümüşer, G., Onur, E., & Pinar, E. D. (2005). Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 23(6), 476–482. <http://doi.org/10.1007/s00774-005-0631-6>